



**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: 2022-B-120-z Risdiplam

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

Risdiplam [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:

- Nusinersen: Beschluss vom 20. Mai 2021
- Risdiplam: Beschluss vom 21. Oktober 2021
- Onasemnogen-Abepravovec: Beschluss vom 4. November 2021

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:	
Risdiplam M09AX10 Evrysdi	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Evrysdi wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens
Nusinersen M09AX07 Spinraza	Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie
Onasemnogen- Abepravovec M09AX Zolgensma	Behandlung von Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-120z (Risdiplam)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 24. Juni 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	13
3.3 Leitlinien.....	20
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	28
Referenzen.....	31

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CHOP	
INTEND	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

5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation spinale Muskelatrophie durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 30.05.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 271 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. 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 Referenzen 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 7 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Wadman RI et al., 2020 [7].

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 (Wong 2007, 55 participants), gabapentin (Miller 2001, 84 participants), hydroxyurea (Chen 2010, 57 participants), nusinersen (Mercuri 2019 [CHERISH], 126 participants), olesoxime (Bertini 2017, 165 participants), phenylbutyrate (Mercuri 2017, 107 participants), somatotropin (Kirschner 2014, 20 participants),

thyrotropin-releasing hormone (TRH) (Tzeng 2000, nine participants), valproic acid (Swoboda 2010, 33 participants), and combination therapy with valproic acid and acetyl-L-carnitine (ALC) (Kissel 2014, 61 participants). Treatment duration was from three to 24 months

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
Bertini 2017	+	+	+	+	?	-	-
Chen 2010	?	?	+	+	+	-	+
Kirschner 2014	+	+	+	+	-	-	?
Kissel 2014	?	?	?	?	?	+	-
Mercuri 2007	+	+	+	+	-	+	+
Mercuri 2018 (CHERISH)	+	+	+	+	+	+	?
Miller 2001	+	?	+	+	-	?	+
Swoboda 2010	+	+	+	+	-	+	?
Tzeng 2000	?	-	+	+	+	-	+
Wong 2007	?	?	+	+	?	+	?

Ergebnisse:

Summary of findings 4. Intrathecal injected nusinersen compared to sham procedure for children with SMA type II

Intrathecal injected nusinersen compared to sham procedure for children with SMA type II						
Patient or population: children with SMA type II						
Setting: hospital visits (24 hours' observation at trial site after first procedure, 6 hours' observation after subsequent injections)						
Intervention: intrathecal injected nusinersen						
Comparison: sham procedure						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with sham procedure	Risk with intrathecal injected nusinersen				
Change in disability score assessed with: HFMS Score: 0-66 Follow-up: mean 15 months	The mean change in HFMS in the control group was -1.9 points	The mean change in HFMS in the nusinersen-treated group was 5.9 points higher than in the sham procedure group (3.7 higher to 8.1 higher)	MD 5.9 (3.7 to 8.1)	126 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	
Change in disability score (3 point-change) assessed with: HFMS Follow-up: mean 15 months	262 per 1000	471 per 1000 (259 to 812)	RR 1.8 (0.99 to 3.1)	126 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	11/42 participants in the sham-controlled group showed a 3-point change on the HFMS. 48/84 participants in the nusinersen group showed a 3-point change on the HFMS.
Change in muscle strength	Not measured					
Acquiring the ability to stand or walk assessed with: WHO Motor Milestone criteria Follow-up: 15 months	Acquiring the ability to stand	1/42 children in the sham-controlled group acquired the ability to stand alone.	1/84 children treated with nusinersen acquired the ability to stand alone.	RR 0.5 (0.03 to 7.80)	126 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b
	Acquiring the ability to walk	0/42 children in the sham-controlled group acquired the ability to walk with assistance.	1/84 children treated with nusinersen acquired the ability to walk with assistance.	RR 1.5 (0.06 to 36.1)	126 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b
Change in quality of life	Not measured					
Change in pulmonary function	Not measured					
Time from beginning of treatment until death or full-time ventilation	Not measured					
Adverse events related to treatment Follow-up: mean 15 months	1000 per 1000	900 per 1000	RR 0.9 (0.9 to 1.0)	126 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^c	78/84 (93%) participants treated with nusinersen experienced an adverse event, while 42/42 (100%) participants treated in the sham-controlled group had any adverse event. Adverse events were systematically, prospectively collected at every study visit. Adverse events included proteinuria, hyponatraemia, transient low platelet counts, vasculitis, pyrexia, headache, vomiting, back pain and epistaxis.

*The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; HFMS: Hammersmith Functional Motor Measure Expanded; MD: mean difference; MHFMS: Modified Hammersmith Functional Motor Scale; MMT: manual muscle testing; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio; SMA: spinal muscular atrophy; WHO: World Health Organization.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^a Downgraded one level for imprecision because of the small sample size.

^b Downgraded two levels for imprecision because of small sample size, low event rate and wide CI.

^c Downgraded one level for imprecision because the small sample size is unlikely to have captured uncommon adverse events.

- 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 HFMSE, 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 somatotropin 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 [6].

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 (Finkel 2017 [ENDEAR]), which was newly included at this update, and one small trial comparing riluzole treatment to placebo in 10 children with SMA type I (Russman 2003).

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	+	?	?	?	+	+	+

Ergebnisse:

Summary of findings for the main comparison. Intrathecal injected nusinersen compared to sham procedure for infants with SMA and 2 SMN2 copies

Intrathecal injected nusinersen compared to sham procedure for infants with SMA and 2 SMN2 copies						
Patient or population: infants with SMA and 2 SMN2 copies Setting: in-hospital treatment for outpatient clinic Intervention: intrathecal injected nusinersen Comparison: sham procedure						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with sham procedure	Risk with intrathecal injected nusinersen				
Time from birth until death or full-time ventilation^a Follow-up: range 6 months to 13 months ^c	Study population		RR 0.53 (0.32 to 0.89)	121 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^b	This represents a 47% lower risk of death or full-time ventilation with nusinersen than with the sham procedure
	68 per 100	46 per 100 (31 to 64)				
Acquisition of head control within one year after the onset of treatment Follow-up: range 6 months to 13 months ^c	0 of 37 participants	16 of 73 participants in the nusinersen-treated group achieved head control	RR 16.95 (1.04 to 274.84)	110 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^d	
Acquisition of the ability to sit within one year after the onset of treatment Follow-up: range 6 months to 13 months ^c	0 of 37 participants	6 of 73 participants in the nusinersen-treated group achieved the ability to sit independently	RR 6.68 (0.39 to 115.38)	110 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^d	
Acquisition of the ability to stand within one year after the onset of treatment Follow-up: range 6 months to 13 months ^c	0 of 37 participants in the sham procedure group	1 of 73 participants in the nusinersen-treated group achieved the ability to stand	RR 1.54 (0.06 to 36.92)	110 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^d	
Change in motor disability score - response on HINE-2 within one year after the onset of treatment ^e Follow-up: range 6 months to 13 months	0 of 37 participants in the sham procedure group	37 of 73 participants in the nusinersen-treated group showed a motor milestone response on the HINE-2	RR 38.51 (2.43 to 610.14)	110 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^d	
Adverse events attributable to treatment Measured as adverse events (all) Follow-up: range 6 months to 13 months	Study population		RR 0.99 (0.92 to 1.05)	121 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^f	Including bleeding risk from thrombocytopenia, renal toxicity, hyponatraemia, reduced growth, rash and possible (cerebral) vasculitis, hepatotoxicity, QTc interval prolongation on electrocardiogram, aspiration, infections, gastrointestinal problems
	976 per 1000	966 per 1000 (898 to 1000)				
Severe adverse events attributable to treatment Measured as severe adverse events (all) Follow-up: range 6 months to 13 months	Study population		RR 0.70 (0.55 to 0.89)	121 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^f	Including respiratory problems, cardiorespiratory arrest, death, brain injury, hypoxic ischaemic encephalopathy
	805 per 1000	563 per 1000 (443 to 716)				

*The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CHOP INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE-2: Hammersmith Infant Neurological Examination-Section 2; CI: confidence interval; HR: hazard ratio; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio; SMA: spinal muscular atrophy

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDefined as a requirement for 16 hours of ventilation per day regardless of whether via tracheostomy, tube or mask.

^bWe downgraded the certainty of the evidence once for risk of bias and imprecision (not sufficient to downgrade once for each). A slight baseline imbalance meant that children in the nusinersen-treated group had an earlier onset and were more severely affected by respiratory and bulbar problems. This baseline imbalance in factors related to respiratory decline would tend to favour the control intervention for this outcome. Although the effect of nusinersen is large, there is some degree of uncertainty in the effect estimate arising from imprecision in a single study of this size.

^cBased on the final analysis. An interim analysis of motor milestones (HINE-2) was performed on all participants who had a day 183 visit. The study was then stopped for significant benefit from nusinersen. Final analysis was performed on data including participants fulfilling at least six months of trial enrolment.

^dWe downgraded the certainty of the evidence once for risk of bias and imprecision (not sufficient to downgrade once for each). There was slight baseline imbalance and there is some degree of uncertainty in the effect estimate arising from imprecision in a single study of this size. We did not downgrade the motor milestone outcome results further for imprecision, in spite of wide CI. The absence of events in the control group is consistent with the natural history of SMA type 1 and a response represents a large treatment effect.

^eResponse was defined according to scores on the HINE-2, which assesses the development of motor function through the achievement of motor milestones; in this trial, the scores accounted for 7 of the 8 motor milestone categories, excluding voluntary grasp. Infants were considered to have a motor milestone response if they met the following two criteria: improvement in at least one category (i.e. an increase in the score for head control, rolling, sitting, crawling, standing, or walking of ≥ 1 point, an increase in the score for kicking of ≥ 2 points, or achievement of the maximal score for kicking) and more categories with improvement than categories with worsening (i.e. a decrease was defined as ≥ 1 point decrease in the score for head control, rolling, sitting, crawling, standing, or walking and a decrease in the score for kicking was defined as a decrease of ≥ 2 points).

^fWe downgraded one level for imprecision because the small sample size and shortened study duration mean that the study is unlikely to have captured uncommon adverse events.

- 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.

3.2 Systematische Reviews

Abbas KS et al., 2022 [1]. Siehe auch Meylemans A et al. 2019 [5].

The Safety and Efficacy of Nusinersen in the Treatment of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

To assess the beneficial and adverse effects of nusinersen, a promising intervention for SMA, we conducted a systematic search and meta-analysis of the published randomized control trials (RCTs) of nusinersen for SMA.

Methodik

Population:

- patients with SMA

Intervention:

- CDR132I or nusinersen

Komparator:

- K.A.

Endpunkte:

- motor milestone response, based on the Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE-2) score
- adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- searched PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Central, and Clinicaltrials.gov from inception to 22 July 2021.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's RoB Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Three articles met the criteria for our study (Acsadi et al. 2021, Finkel et al. 2017, Mercuri et al. 2018) No additional articles were included manually.
- The three included RCTs were double-blinded. Two RCTs, the ENDEAR [13] and CHERISH [24] trials, were phase 3 and global, and the third one, the EMBRACE trial [12], was phase 2 and performed in the United States of America (USA) and Germany [12].

Charakteristika der Population:

- total number of participants was 274, including 178 patients in the nusinersen group and 96 patients in the control group. Females represented 51.8% of the total participants.
- One phase 3 study included only infantile-onset SMA, and the other phase 3 study included only later-onset SMA. The phase 2 study included both types.

- The median age at symptom onset ranged from 5.3 to 33.6 months, with the median age of SMA diagnosis ranging from 10.6 to 56.8 months.

Qualität der Studien:

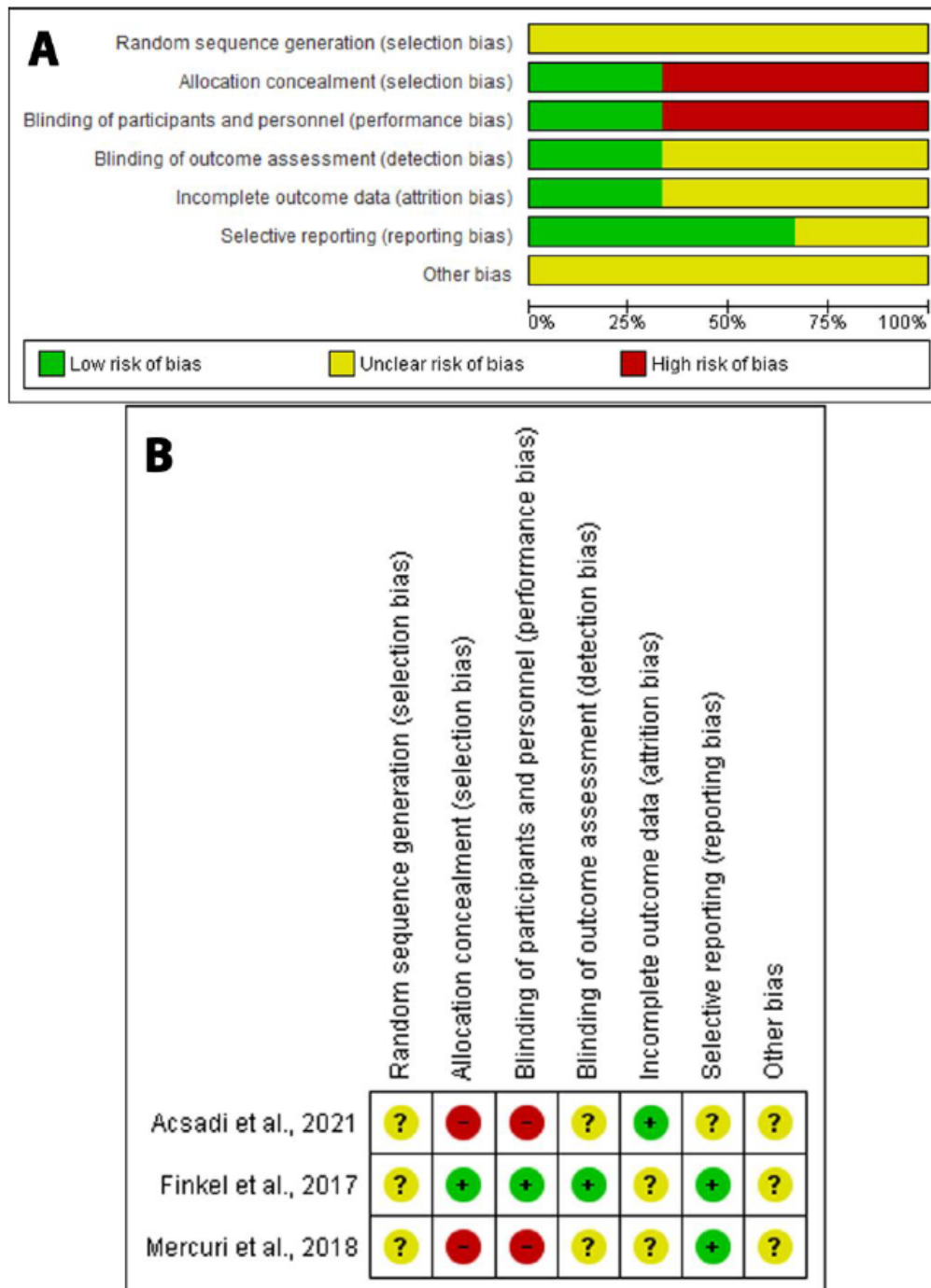


Abbildung 1: RoB der eingeschlossenen Studien

Studienergebnisse:

- Motor milestone response und HINE-2
 - The two RCTs with data for an analysis of the motor milestone response and HINE-2 score [12,13] showed a significant risk difference (RD) in the motor milestone

response (RD: 0.51; 95% CI: 0.39, 0.62; $p < 0.00001$) and improvement in HINE-2 score (RD: 0.26; 95% CI: 0.12, 0.40; $p < 0.0003$) in the nusinersen group compared to control group (Figure 3).

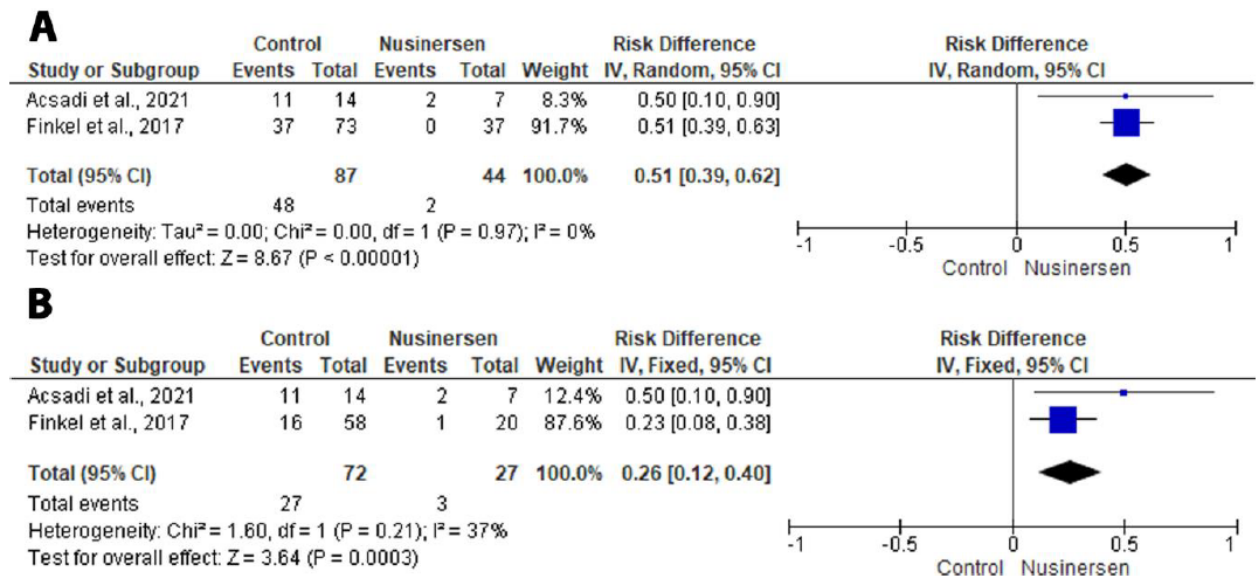


Figure 3. Forest plot of the primary outcomes. (A) Forest plot of the motor milestone response. (B) Forest plot of the improvement in HINE-2 score [20].

- Adverse Events

- There were significant decreases in severe adverse events (RR: 0.72; 95% CI: 0.57, 0.92; $p = 0.007$) and in any adverse event leading to treatment discontinuation (RR: 0.40; 95% CI: 0.22, 0.74; $p = 0.004$). An insignificant result was found for any adverse effects (RR: 0.93; 95% CI: 0.97, 1.01; $p = 0.14$) and serious adverse effects (RR: 0.81; 95% CI: 0.60, 1.07; $p = 0.14$) (Figure 4). The most common adverse effects included pyrexia, vomiting, constipation, cough, upper respiratory-tract infection, and pneumonia.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This review provides evidence that nusinersen treatment was effective in the treatment of infants with SMA and was associated with fewer severe adverse events when compared to the control group. Additional well-designed RCTs with identical inclusion and exclusion criteria and assessment measures and longer follow-up periods by multiple investigators in diverse locations are needed before a definitive systematic review and meta-analysis can be conducted. However, the initial results for the safety and efficacy of Nusinersen are promising.

Meylemans A et al., 2019 [5].

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
- In order to update our search, a second search was performed on April 22, 2019

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. Level of evidence was also considered based on the EBRO and Oxford 2009 level of evidence criteria and the American Academy of Neurology (AAN) classification of evidence matrix. 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.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Studien und Population:

- CHERISH TRIAL — 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 — 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 — 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 — 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 administered 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	-	-	-	-	+	+

Ergebnisse:

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).
- **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).
- **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).
- 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).

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).

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.

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. 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. Limitations of the non-RCTs are, besides the study design, the small number of included patients and relatively short duration of follow-up.

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.

3.3 Leitlinien

Mercuri E et al., 2018 [4].

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

Siehe auch: **Finkel RS et al., 2018 [2].**

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 eine betroffene Person bzw. ein Elternteil beteiligt sein. Eine betroffene Person 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	Option
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 skeletally mature patients	D	Strong	High	Multi-segmental, posterior spinal instrumentation with fusion should be implemented in skeletally mature patients (closed tri-radiate cartilage) with major curve Cobb angle ≥ 50°
Importance of patient age as determinant for type of spinal instrumentation	D	Strong	High	Patients with large, progressive curves should be treated surgically, with type of spine instrumentation based on patient age
Age for growth-friendly instrumentation for scoliosis	D	Strong	High	Patients 4 to 8 years of age with large, progressive curves should be instrumented with growth-friendly instrumentation
Age for multi-segmental posterior spinal instrumentation and fusion	D	Strong	High	Patients >12 years of age with large, progressive curves should be instrumented with multi-segmental fixation and undergo definitive spinal fusion
Use of Magnetically controlled growing rods (MCGRs) as an alternative to traditional growing rods for treating skeletally immature patients with scoliosis	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.
Should growth-friendly instrumentation be converted to definitive spinal fusion once a	D	Strong	High	Growth-friendly instrumentation should be converted to definitive spinal fusion on a case-by-case basis.

patient has reached skeletal maturity?

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- α (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.

Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), 2020 [3].

GNP, DGN, GfH, DGSPJ, DGKJ, DGM

Spinale Muskelatrophie (SMA): Diagnostik und Therapie; S1-Leitlinie

Zielsetzung/Fragestellung

Erstellen eines systematischen Leitfadens unter Berücksichtigung des klinischen Phänotyps, Verlaufsspektrum und -dynamik und der Alltagsbeeinträchtigung als Grundlage für die Diagnostik, Therapie und Langzeitbetreuung von Patienten mit einer 5q-SMA.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Die Mitglieder der Arbeitsgruppen sind benannt, sowie die Zugehörigkeit zur Fachgesellschaft angegeben, Beteiligung von Patientenvertretung nicht beschrieben;
- Keine Angaben zu Interessenkonflikten der beteiligten Mitglieder beschrieben, finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Literaturrecherche ohne beschriebenen Suchzeitraum; keine Angaben bezüglich Auswahl und Bewertung der Evidenz; es sind keine Recherchestrategien dargelegt und es ist unklar, ob die Recherche systematisch erfolgte
- Konsensfindung unter mehrfacher Abstimmung der beteiligten Experten beschrieben; externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen werden im Text ohne Angabe von Empfehlungsgraden einschließlich des Verweises auf die zugrundeliegende Literatur gegeben;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Update geplant 12/2025.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die Literaturrecherche erfolgte unter Verwendung der einschlägigen Literaturdatenbanken PubMed, Embase, Cochrane Library, DIMDI-Recherche.
- K. A. zum Suchzeitraum und zur Systematik der Recherche

LoE/GoR

- Keine; Empfehlungen sind im Fließtext wiedergegeben

Sonstige methodische Hinweise

- **Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, sowie der Abbildung des deutschen Versorgungskontextes, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.**
- Patient*innen werden entsprechend der revidierten Klassifikation 2020 je nach funktionalem Status in Non-Sitter, Sitter und Walker unterteilt.

Empfehlungen

4 Multidisziplinäres Management

Das multidisziplinäre Management erfordert idealerweise eine SMA-spezifische Expertise im jeweiligen Teilbereich, sollte daher sofern möglich in einem SMA-erfahrenen Zentrum erfolgen. Die Empfehlungen zum standard of care sind bereits für den pädiatrischen und Erwachsenenbereich ausführlich publiziert (2, 3).

5 Medikamentöse Therapie

5.1 Antisense Oligonukleotide – Nusinersen

- Seit Juni 2017 zugelassene Therapie ohne Beschränkung hinsichtlich Erkrankungsbeginn, Alter, Schweregrad oder motorische Funktion[...]
- Die intrathekale Applikation sollte in einem neuromuskulären Zentrum mit Expertise in der Behandlung von SMA-Patienten durchgeführt werden:
 1. um Patienten mit respiratorischer Insuffizienz sicher behandeln zu können
 2. Die Ärzte sollten in der Durchführung einer Lumbalpunktion auch unter schwierigen Bedingungen erfahren sein.
- Die wiederholte intrathekale Applikation von Nusinersen kann eine technische Herausforderung sein (39).
- Eine systemische Analgosedierung ist bei pädiatrischen Patienten in der Mehrzahl erforderlich, bei erwachsenen Patienten in aller Regel nicht notwendig. Eine lokale Infiltrationsanästhesie an der geplanten Punktionsstelle ist in Einzelfällen zu erwägen (40)[...]
- Kontrollierte klinische Studien bei Säuglingen und Kindern zeigten Verbesserungen der motorischen Funktion, der Erfolg hängt nach den bisherigen Erkenntnissen vor allem vom Zeitpunkt der Behandlung und damit vom Krankheitsstadium ab (42, 43).
- Eine altersgerechte motorische Entwicklung ist allenfalls bei einer präsymptomatisch begonnen Therapie möglich (44).
- Die Datenlage für Adoleszente und Erwachsene ist limitiert (45). Eine signifikante Verbesserung der motorischen Funktion über die Erwartung einer Erkrankungsstabilisierung ist möglich (46). Das Patientenalter bei erwachsenen Patienten bei Therapiebeginn ist hierbei kein relevanter prognostischer Faktor.

5.2 SMN1 Gensatztherapie - Onasemnogene Apeparvovec

Seit Juni 2020 in Europa bedingte Zulassung der Gensatztherapie Onasemnogen abeparvovec für Patienten mit einer nachgewiesenen Mutation des SMN1 Gens und einer klinischen Diagnose einer SMA 1 unabhängig von der Kopienzahl des SMN2 Gens, oder bei SMA-Patienten mit einer Mutation des SMN1 Gens mit bis zu 3 SMN2 Kopien unabhängig vom SMA Typ verabreicht werden. Eine Beschränkung von Alter und/oder Gewicht wurde bisher nicht festgelegt.

- In der Fachinformation von Onasemnogen abeparvovec ist ein Warnhinweis über fehlende Daten zu Obergrenze Alter (>2 J.) und Gewicht (>13,5 kg) gegeben[...]
- Onasemnogene Apeparvovec ist nur bei AAV9-negativen Personen bzw. bei Antikörperkonzentration <1:50 wirksam. Eine AAV9-Antikörperbestimmung ist vor Therapiebeginn erforderlich.
- Kontrollierten klinischen Studien bei Säuglingen und Kindern zeigten Verbesserungen der motorischen Funktion. Der Erfolg der Therapie hängt nach den bisherigen

Erkenntnissen vom Zeitpunkt der Behandlung und vom Krankheitsstadium ab (47). Eine altersgerechte motorische Entwicklung ist allenfalls bei einer präsymptomatisch begonnenen Therapie möglich (50).

- Die Anwendung der Genersatztherapie der SMA sollte in spezialisierten Behandlungszentren und unter strengen Sicherheitsauflagen und Verlaufsdokumentation erfolgen.

5.3 RG7916 Risdiplam

Anmerkung FB Med: Hinweis in LL veraltet (Stand 06/2022)

(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. Am 13. August 2020 wurde Risdiplam unter dem Handelsnamen Evrysdi von der FDA für alle SMA-Patienten zugelassen. Aktuell wird weltweit bis zur Zulassung ein Compassionate Use Programm (CUP) für SMA 1 Patienten angeboten, sofern sich keine Änderungen in der Nutzen/Risikoeinschätzung ergeben. Ein Härtefallprogramm für SMA 2 Patienten wurde vom BfArM im August 2020 genehmigt.)

5.4. Kombinationstherapien: SMN-abhängige Therapien

Bislang liegen keine kontrollierten Daten zu Kombinationstherapien vor.

In der USA werden allerdings bereits zahlreiche Patienten, die Onasemnogen abeparvovec 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 oder -Nachteil darstellt.

Eine Kombination von Risdiplam und Nusinersen erscheint bei ähnlichem Wirkmechanismus beider Substanzen (Splicing Enhancement zur vermehrten Expression von SMN2 Protein) für das ZNS nicht sinnvoll. Jedoch könnten die restlichen Organe durch Risdiplam positiv in der zellulären Funktion unterstützt werden. Studien gibt es bisher keine.

Eine Kombination aus Onasemnogen abeparvovec und Risdiplam kann derzeit nicht beurteilt werden.

5.4.1. Kombinationstherapien: SMN-abhängige mit SMN-unabhängigen Therapien

Eine Kombination von SMN-abhängigen und SMN-unabhängigen Therapien könnten bei schweren Krankheitsverläufen oder fortgeschrittenen Erkrankungen zum Einsatz kommen.

Hier gibt es vielversprechende Forschungsansätze u.a. mit:

- Reldesemtiv (CK-2127107) – Muskel-Troponin-Aktivator
- SRK-015 - Myostatin Inhibitor
- Pyridostigmin – Acetylcholinesterase Inhibitor

Für all diese Ansätze gibt es allerdings bisher keine klare Evidenz.

Referenzen aus Leitlinien

2. 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):103-15.

3. 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.

39. Stolte B, Totzeck A, Kizina K, Bolz S, Pietruck L, Monninghoff C, et al. Feasibility and safety of intrathecal treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756286418803246.
40. Hagenacker T, Hermann A, Kamm C, Walter MC, Weiler M, Gunther R, et al. [Spinal Muscular Atrophy - expert recommendations for the use of nusinersen in adult patients]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2019;87(12):703-10.
41. Strauss KA, Carson VJ, Brigatti KW, Young M, Robinson DL, Hendrickson C, et al. Preliminary Safety and Tolerability of a Novel Subcutaneous Intrathecal Catheter System for Repeated Outpatient Dosing of Nusinersen to Children and Adults With Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr Orthop.* 2018;38(10):e610-e7.
42. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1723-32.
43. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2018;378(7):625-35.
44. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscular disorders : NMD.* 2019;29(11):842-56.
45. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, et al. Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study. *Journal of neuromuscular diseases.* 2019;6(4):453-65.
46. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *The Lancet Neurology.* 2020;19(4):317-25.
47. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine.* 2017;377(18):1713-22.
50. Mendell JR. Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine.* 2018;378(5):487.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (5 of 12, May 2022) am 30.05.2022

#	Suchfrage
#1	[mh "spinal muscular atrophy"]
#2	[mh ^"motor neuron disease"]
#3	(motor NEXT (neuron* OR system*) NEXT disease*):ti,ab,kw
#4	(spinal OR "bulbo spinal" OR bulbospinal OR myelopath* OR progressiv* OR spinobulbar OR infantile OR juvenile OR intermediate):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	((werdnig* AND hoffmann*):ti,ab,kw OR ((Kugelberg* AND Welander*)):ti,ab,kw
#8	{OR #1-#7}
#9	#8 with Cochrane Library publication date Between May 2017 and May 2022

Systematic Reviews in PubMed am 30.05.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	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] OR infantile[tiab] OR juvenile[tiab] OR intermediate[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	(werdnig*[tiab] AND hoffmann*[tiab]) OR (Kugelberg*[tiab] AND Welander*[tiab])
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) 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

#	Suchfrage
	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]))))))))
8	(#7) AND ("2017/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 30.05.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"Muscular Atrophy, Spinal"[mh] OR "Motor Neuron Disease"[mh:noexp]
2	motor[Title/Abstract] AND (neuron*[Title/Abstract] OR system*[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] OR infantile[tiab] OR juvenile[tiab] OR intermediate[tiab]) AND (muscular[tiab] OR muscle[tiab]) AND atroph*[tiab]

#	Suchfrage
4	(spinal[tiab] OR (neurogenic scapulooperonea*[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	(werdnig*[tiab] AND hoffmann*[tiab]) OR (Kugelberg*[tiab] AND Welander*[tiab])
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2017/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 30.05.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Abbas KS, Eltaras MM, El-Shahat NA, Abdelazeem B, Shaqfeh M, Brašić JR.** The safety and efficacy of nusinersen in the treatment of spinal muscular atrophy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina (Kaunas)* 2022;58(2).
2. **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.
3. **Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP).** Spinale Muskelatrophie (SMA): Diagnostik und Therapie; S1-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 022-030. 02.12.2020. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 25.05.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-030l_S1_Spinale-Muskelatrophie-SMA-Diagnostik-Therapie_2021-07_1.pdf.
4. **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.
5. **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.
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 type I. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(12):Cd006281. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006281.pub5>.
7. **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>.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2022-B-120-z**

Kontaktdaten

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 17.06.2022

Indikation:

„Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

Erwartete Indikationserweiterung:

“Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation bzw. in der o. g. Indikationserweiterung unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Bis zur Zulassung des Antisense-Oligonukleotids Nusinersen im Jahre 2016 in den USA und 2017 in Europa gab es für die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) keine krankheitsspezifische Therapie. Bei der SMA kommt es durch einen Defekt im Gen *Survival of Motor Neuron 1* (SMN1) zu einer Degeneration der Alpha-Motoneurone im Vorderhorn des Rückenmarks mit der Folge einer zunehmenden Muskelschwäche bis hin zum weitgehenden Muskelschwund. Nusinersen ist ein Spleißmodifikator, der ein zweites SMN-Gen (SMN2) zu aktivieren vermag. SMN2 verliert normalerweise zu etwa 90 % durch ein verändertes Spleißen das Exon 7, deshalb ist das durch SMN2 kodierte SMN-Protein bei Gesunden nur zu 10 % funktionsfähig. Durch den Spleißmodifikator Nusinersen ist das SMN2-Gen in der Lage, den Ausfall des SMN1-Gens zu kompensieren und das wichtige SMN-Protein zu kodieren. Im Genom des Menschen können unterschiedlich viele Kopien des SMN2-Gens vorhanden sein. Nusinersen muss in regelmäßigen Abständen intrathekal verabreicht werden.

Im Jahre 2020 wurde Onasemnogen-Abepravovec, ein In-vivo-Gentherapeutikum mit einem Adeno-assoziierten Vektor (AAV-9) von der Europäischen Kommission bedingt zugelassen. Der Wirkstoff kann das humane SMN-Protein exprimieren und wird heute häufig zur Therapie der SMA Typ 1 verwendet.

Im Jahre 2021 wurde mit Risdiplam ein oral wirksamer Spleißmodifikator zur Behandlung der SMA zugelassen und hat das Therapiearsenal der SMA erweitert. Leider gibt es keine randomisierten, kontrollierten, vergleichenden Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der beiden Spleißmodifikatoren Nusinersen und Risdiplam.

Während in einem Nutzenbewertungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) Nusinersen einen erheblichen Zusatznutzen für die Behandlung der SMA Typ 1 sowie einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Behandlung der SMA Typ 2 bescheinigt wurde, konnte der Zusatznutzen für das Gentherapeutikum Onasemnogen-Abepravovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Nusinersen nicht gezeigt werden (1;2).

Zum einen ist es sehr erfreulich, dass in nur fünf Jahren drei Wirkstoffe zur Behandlung der SMA zur Verfügung stehen, einer Erkrankung, die bisher für viele Säuglinge und Kleinkinder tödlich und bis dahin nicht mit krankheitsspezifischen Medikamenten behandelbar war. Zum anderen aber fehlen den behandelnden Ärztinnen und Ärzten Daten zur Differenzialindikation der drei Wirkstoffe, die ihnen aufgrund vergleichender Studien helfen, den richtigen Wirkstoff für ihre Patientin oder ihren Patienten zu finden.

Kontaktdaten

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 17.06.2022

Indikation:

„Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

Erwartete Indikationserweiterung:

“Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

Die Verordnung von krankheitsspezifischen Medikamenten bei SMA richtet sich zunächst nach dem Zulassungsstatus, der sich für die drei zugelassenen Wirkstoffe unterscheidet:

Nusinersen (**Spinraza™ 12 mg Injektionslösung**) ist zugelassen zur Behandlung der 5q-assoziierten SMA, und zwar bei allen Formen (SMA-Typ 1 bis 4) (3). Der Wirkstoff muss, um die Blut-Hirn-Schranke zu übergehen, intrathekal verabreicht werden. Die empfohlene Dosis beträgt 12 mg (5 ml) pro Anwendung und beginnt mit vier Aufsättigungsdosen an Tag 0, 14, 28 und 63. Anschließend wird alle vier Monate eine Erhaltungsdosis verabreicht.

Die Therapie der SMA mit Nusinersen war lange der Therapiestandard, da sie die erste krankheitsspezifische Therapie für diese Krankheit war. Primäres Zielkriterium der Therapie mit Nusinersen war die Verbesserung der motorischen Entwicklung, der Atemfunktion und des Überlebens durch die Behandlung. Heute werden wegen der einfacheren Applikationswege (tägliche orale Gabe oder einmalige intravenöse Gabe) eher die alternativen Wirkstoffe bevorzugt.

Risdiplam (**Evrysdi® 0,75 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen**) ist zugelassen zur Behandlung der 5q-assoziierten SMA bei Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 1, Typ 2 oder Typ 3 oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens (4). Risdiplam ist ein oral wirksamer mRNA-Spleißmodifikator für das SMN2-Gen und in flüssiger Formulierung erhältlich. Die Dosierung beträgt für Kinder im Alter von zwei Monaten bis < 2 Jahren 0,20 mg/kg einmal pro Tag. Kinder ≥ 2 Jahre und < 20 kg erhalten 0,25 mg/kg einmal pro Tag und Kinder ≥ 2 Jahre und ≥ 20 kg 5 mg einmal pro Tag.

Onasemnogen-Abeparvovec (**Zolgensma® 2×10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung**) ist zur Behandlung von Patienten mit 5q-assoziiertter SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten SMA des Typ 1 oder von Patienten mit 5q-SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens zugelassen (5). Die zugelassene Dosierungsempfehlung basiert auf einem Körpergewicht von 2,6 bis 21,0 kg. Die Dosierung beträgt $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg Onasemnogen-Abeparvovec in einer einmaligen intravenösen Infusion.

Ordnet man die Zulassung nach dem SMA-Typus, ergibt sich folgendes Bild:

- Nusinersen: SMA Typ 1–4
- Risdiplam: SMA Typ 1–3 und bis zu vier Kopien des SMN2-Gens ab einem Alter von zwei Monaten
- Onasemnogen-Abeparvovec: SMA Typ 1 und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens

Für die **spezifische Fragestellung** der Behandlung der 5q-assoziierten SMA bei Patienten ab einem Alter von zwei Monaten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens kommen für die SMA Typ 2 und 3 nur Nusinersen oder Risdiplam infrage.

Bei der erwarteten Indikationserweiterung: “Behandlung der 5q-assoziierten SMA bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“ fällt die Alterseinschränkung unter zwei Monate weg.

Kontaktdaten

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 17.06.2022

Indikation:

„Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

Erwartete Indikationserweiterung:

“Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

Die Notwendigkeit einer frühzeitigen Behandlung der SMA vor einer dauerhaften Schädigung der Muskulatur durch eine Muskelatrophie hat zur Einführung des Neugeborenen Screenings für die SMA geführt. In Deutschland besteht inzwischen ein flächendeckendes Neugeborenen Screening auf das Vorliegen einer SMA. Damit werden etwa 90–95 % aller betroffenen Kinder mit SMA im Screening entdeckt und im Falle des Vorliegens von weniger als drei SMN2-Kopien sofort behandelt (6). Die Zeit von Geburt bis Behandlungsbeginn liegt deswegen in den ersten zwei bis vier Lebenswochen.

Bei Patienten mit vier Kopien von SMN2 ist mit hoher Wahrscheinlichkeit ein milderer Verlauf der SMA anzunehmen. Deshalb wird auch in den ersten Lebensmonaten unter engmaschiger Kontrolle mit einer Behandlung abgewartet (6). Spätestens bei Auftreten erster Symptome oder neurophysiologischer Auffälligkeiten ist eine Behandlung sicher indiziert. Amerikanische Empfehlungen raten zu einem sofortigen Therapiebeginn (7).

Leider steht bei der Auswahl der Medikamente Risdiplam für diese frühe Behandlung aufgrund der gültigen Zulassung nicht zur Verfügung. Eine Zulassungserweiterung ist zu erwarten, wenn die Daten der Studie RAINBOWFISH vorliegen (8).

Die klinische Erfahrung zeigt, dass sich bei der frühen Behandlung der SMA die meisten Familien und die behandelnden Ärztinnen und Ärzte bei einem präsymptomatischen Kind mit SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens sich aktiv gegen eine intrathekale Therapie mit Nusinersen, sondern für eine Gentherapie mit Onasemnogen-Aeparovoc entscheiden. Die intrathekale Therapie mit Nusinersen wird heute häufig als zu belastend angesehen.

In einer Befragungsstudie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit SMA und von Eltern von Kindern mit SMA wurde eine tägliche orale Verabreichung des Arzneimittels und ein minimales Risiko für Nebenwirkungen als bevorzugte Behandlungsoptionen angegeben (9). Die Präferenz der Betroffenen und von Eltern von Kindern mit SMA für ein Therapieverfahren nach ausführlicher Aufklärung durch das Behandlungsteam unter Berücksichtigung der klinischen Situation beeinflusst die Therapieentscheidung entscheidend, da leider keine direkten Vergleichsdaten für die unterschiedlichen Therapieoptionen vorliegen.

Da die Wirksamkeit der krankheitsspezifischen Therapien der SMA nicht hundertprozentig ist und trotz einer adäquaten Therapie Symptome auftreten, gehören diverse **supportive Therapien** zum Behandlungsstandard (10;11). Dies gilt auch für Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer SMA außerhalb des Neugeborenen Screenings und mit einem späteren, symptomatischen Behandlungsbeginn. Die supportiven Behandlungen 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 eine 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 nicht-invasive Beatmung eingeleitet und bei Gehunfähigkeit ein Rollstuhl eingesetzt.

Kontaktdaten

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 17.06.2022

Indikation:

„Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

Erwartete Indikationserweiterung:

“Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Verfügbarkeit von weiteren Wirkstoffen zur Therapie der SMA und vor allem auch die Diagnosestellung durch das Neugeborenencreening die Behandlung der SMA maßgeblich beeinflusst bzw. ändert. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die frühe bzw. präsymptomatische Behandlung der SMA Typ 1 mit bis zu drei Kopien des SMN2-Gens ist Onasemnogen-Abeparvovec anzusehen. Bei vier Kopien des SMN-2 Gens ist Nusinersen als Therapieoption denkbar.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der „5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten (ab einem Alter von 2 Monaten) mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Obwohl es keine direkten Vergleichsstudien der drei krankheitsspezifischen Therapien der 5q-assoziierten SMA gibt und die Zulassungskriterien der drei Wirkstoffe differieren, muss regelhaft berücksichtigt werden, dass die Behandlung möglichst früh vor einer dauerhaften Schädigung der Muskulatur beginnen muss, d. h. heute in der Regel nach molekularer Diagnose einer im Neugeborenencreening entdeckten SMA. Durch die Einführung des flächendeckenden Neugeborenencreenings hat sich ohne Zweifel die Therapie der neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit SMA hin zu prä- bzw. oligosymptomatisch zu behandelnden Kindern verschoben.

Literatur:

1. Bundesministerium für Gesundheit: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Nusinersen (Überschreitung 50 Millionen Euro-Grenze: Spinale Muskelatrophie). Vom 20. Mai 2021. BAnz AT 24.06.2021; B6.
2. Bundesministerium für Gesundheit: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Onasemnogen-Abeparvovec (Überschreitung 50 Millionen Euro-Grenze: Spinale Muskelatrophie). Vom 4. November 2021. BAnz AT 07.12.2021; B3.
3. Biogen Netherlands B.V.: Fachinformation "Spinraza™ 12 mg Injektionslösung". Stand: Januar 2022.
4. Roche Registration GmbH: Fachinformation "Evrysdi® 0,75 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen". Stand: November 2021.
5. Novartis Gene Therapies EU Limited: Fachinformation "Zolgensma® 2×10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung". Stand: Oktober 2021.

Kontaktdaten

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 17.06.2022

Indikation:

„Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

Erwartete Indikationserweiterung:

“Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

6. Müller-Felber W, Vill K, Schwartz O et al.: Neugeborenencreening auf spinale Muskelatrophie. Was muss der Pädiater wissen? Monatsschr Kinderheilkd 2021; Epub ahead of print.
7. Glascock J, Sampson J, Connolly AM et al.: Revised recommendations for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy via newborn screening who have 4 copies of SMN2. J Neuromuscul Dis 2020; 7: 97-100.
8. ClinicalTrials.gov: A study of risdiplam in infants with genetically diagnosed and pre-symptomatic spinal muscular atrophy (Rainbowfish). Identifier: NCT03779334: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03779334>. Letzter Zugriff: 9. Juni 2022.
9. Monnette A, Chen E, Hong D et al.: Treatment preference among patients with spinal muscular atrophy (SMA): a discrete choice experiment. Orphanet J Rare Dis 2021; 16: 36.
10. Borell S, Pechmann A, Kirschner J: Spinale Muskelatrophie – Diagnose und Therapie. Monatsschr Kinderheilkd 2015; 163: 1293-1304.
11. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F et al.: SMA Care Group: Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscul Disord 2018; 28: 103-115.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2022-B-120-z**

Kontaktdaten

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Indikation:

„Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

Erwartete Indikationserweiterung:

“Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation bzw. in der o. g. Indikationserweiterung unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die Fachgesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) verweist auf die bereits erfolgte gemeinsame Stellungnahme der Fachgesellschaften für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und Neuropädiatrie (GNP) vom 22.03.2022 im Rahmen der Konzepterstellung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach §35a Absatz 3b SGB V bei Risdiplam zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie. Die Inhalte und dort vorgeschlagenen Vergleichsgruppen inklusive der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) nach dem PICO-Schema sind weiterhin gültig. Für alle Patienten mit SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2 Kopien und einem Körpergewicht bis zu 21 kg Körpergewicht müssen als zweckmäßige Vergleichstherapie Onasemnogen Abeparvovec oder Nusinersen gelten. Für Patienten mit 4 oder mehr SMN2 Kopien und für alle Patienten über 21 kg Nusinersen bzw. Best Supportive Care.

Die Festlegung der Comparatoren wird durch die jüngste Veröffentlichung der Ergebnisse der präsymptomatischen SPRINT-Studie von Onasemnogen Abeparvovec gestützt, die zum damaligen Zeitpunkt noch nicht vorlag.

Quelle: Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, McMillan HJ, Finkel RS, Swoboda KJ, Kwon JM, Zaidman CM, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Krueger JM, Parsons JA, Shieh PB, Kavanagh S, Wigderson M, Tauscher-Wisniewski S, McGill BE, Macek TA. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. Nat Med. 2022 Jun 17:1–8. doi: 10.1038/s41591-022-01867-3. Epub ahead of print. PMID: 35715567; PMCID: PMC9205287.