

**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: 2025-B-054 Onasemnogen-Abeparvovec

Stand: Mai 2025

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

**Onasemnogen-Abeparvovec
[Spinale Muskelatrophie (SMA)]**

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.	Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs (z.B. Physiotherapie) bzw. Maßnahmen im Sinne der Hilfsmittel-Richtlinie (z.B. orthopädische Hilfsmittel)
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: Beschlüsse vom 21. Oktober 2021 und 7. März 2024 • Onasemnogen-Abeparvovec: 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:	
Onasemnogen- Abepravovec	Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Therapie der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen bei Patienten ab einem Alter von 6 Monaten.
Nusinersen M09AX07 Spinraza	Spinraza wird zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie angewendet.
Onasemnogen- Abepravovec M09AX 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.
Risdiplam M09AX10 Evrysdi	Evrysdi wird angewendet zur 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.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-054 (Beratung nach § 35a SGB V)

Onasemnogen Abeparvovec (OAV101)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 4. April 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	23
Referenzen	26

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded
HINE-2	Hammersmith Infant Neurological Evaluation Section 2
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MFM32	Motor Function Measure (32-item)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
QoL	Quality of life
OR	Odds Ratio
RoB 2	Risk of Bias tool 2
RR	Relatives Risiko
SAE	Severe adverse event
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMAIS-ULM	SMA Independence Scale–Upper Limb Module
SMN	Survival of motor neuron
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Therapie der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen bei Patienten ab einem Alter von 6 Monaten.

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 der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 14.03.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 207 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. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. 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 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Qiao Y et al., 2023 [3].

Safety and Efficacy of Nusinersen and Risdiplam for Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

The purpose of this study was to conduct a systematic review and meta-analysis to evaluate the safety and effectiveness of nusinersen and risdiplam in the treatment of SMA patients.

Methodik

Population:

- Patients with 5q SMA

Intervention:

- nusinersen or risdiplam treatment

Komparator:

- SMA patients only given a placebo

Endpunkte:

- 32-item Motor Function Measure (MFM32),
- Revised Upper Limb Module (RULM),
- Hammersmith Functional Motor Scale—Expanded (HFMSE),
- SMA Independence Scale—Upper Limb Module (SMAIS-ULM),
- Hammersmith Infant Neurological Evaluation Section 2 (HINE-2)
- Adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Web of Science, and Cochrane through 9 July 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool (RoB 2)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCT (n=679 patients)

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. The characteristics of the studies selected for the meta-analysis.

Study	Country	Register Number	Phase	Intervention	Gender (F/M)	Age, Mean Years (SD)	SMA Type	MF32 Total Score, Mean (SD)	RULM Total Score, Mean (SD)	HFMSE Total Score, Mean (SD)	HINE-2score, Mean (SD)	Follow Up	Outcome
Mercuri 2022A	Italy	NCT02908685	II	Group A: Risdiplam: 21	14/17	5 (6.7)	3–4	44.4 (11.9)	-	-	-	12 weeks	F1, F2
				Group A: Placebo: 10					-	-	-		
				Group B: Risdiplam: 14	13/7	14.5 (8.9)	2–4	40.9 (18.2)	-	-	-		
				Group B: Placebo: 6					-	-	-		
Mercuri 2022B	Italy	NCT02908685	III	Risdiplam: 120	61/59	9 (17.04)	2–3	45.48 (12.09)	19.65 (7.22)	16.10 (12.46)	-	12 months	F1, F3, F4, F5, F7
Placebo: 60	30/30	9 (16.30)	47.35 (10.12)	20.91 (6.41)	16.62 (12.09)	-							
Oskoui 2023	Canada	NCT02908685	III	Risdiplam: 120	60/55	10 (17.03)	2–3	45.5 (12.7)	-	-	-	12 and 24 months	F1, F2, F3, F4, F5, F7
Placebo: 60	62/52	8 (19.26)	46.2 (13.0)	-	-	-							
Acsadi 2020	United States	NCT02462759	II	Nusinersen: 14	5/9	16.7 (30.59)	2–3	-	-	-	7.6 (5.4)	14 months	F1, F2, F6
Placebo: 7	5/2	18.5 (28.15)	-	-	-	5.9 (4.5)							
Mercuri 2017	Italy	NCT02292537	III	Nusinersen: 84	46/38	3 (3.7)	2–3	-	19.5 (6.2)	22.4 (8.3)	-	15 months	F1, F2, F4, F5
Placebo: 42	21/21	4 (5.2)	-	18.4 (5.7)	19.9 (7.2)	-							
Finkel 2017	United States	NCT02193074	III	Nusinersen: 80	43/37	163 (47.5) days	1	-	-	-	1.29 (1.07)	394 days	F1, F2, F6
				Placebo: 41	24/17	181 (58) days		-	-	-	1.54 (1.29)		

F1: AE, any adverse event; F2: SAE, severe adverse event; F3: change in MF32 total score; F4: change in RULM total score; F5: change in HFMSE total score; F6: change in HINE-2 score; F7: change in SMAIS score; SD, standard deviation.

Qualität der Studien:

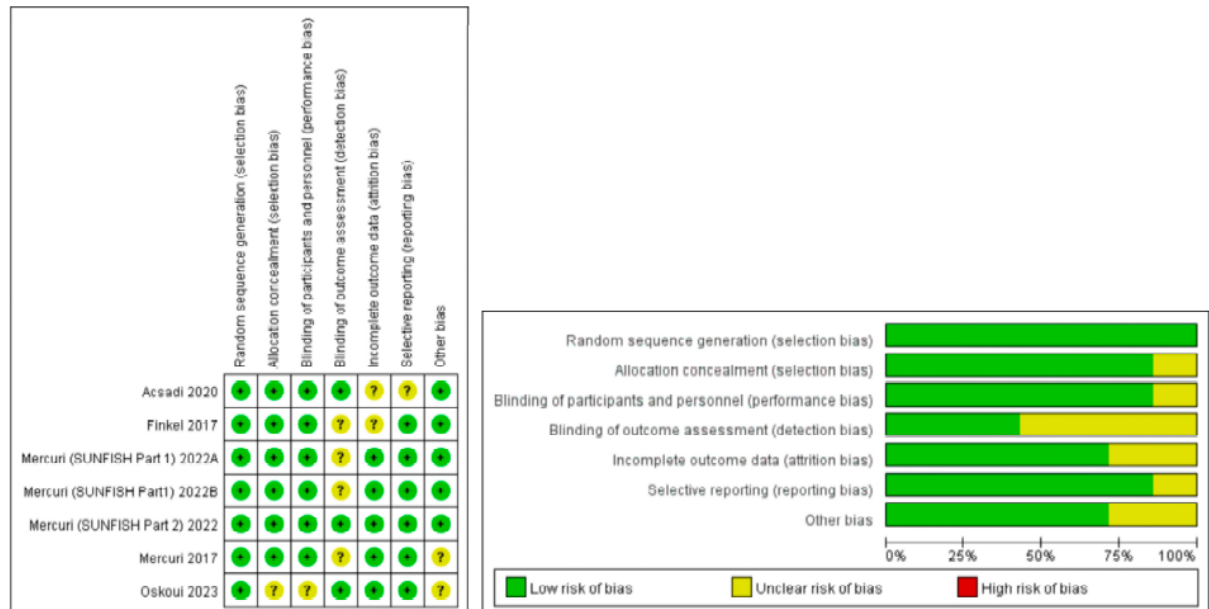


Figure 2. Quality assessment of the risks of biases in the studies in the meta-analysis.

Studienergebnisse:

Endpunkte zur Wirksamkeit (HFMSE, MF32, RULM, HINE-2, SMAIS)

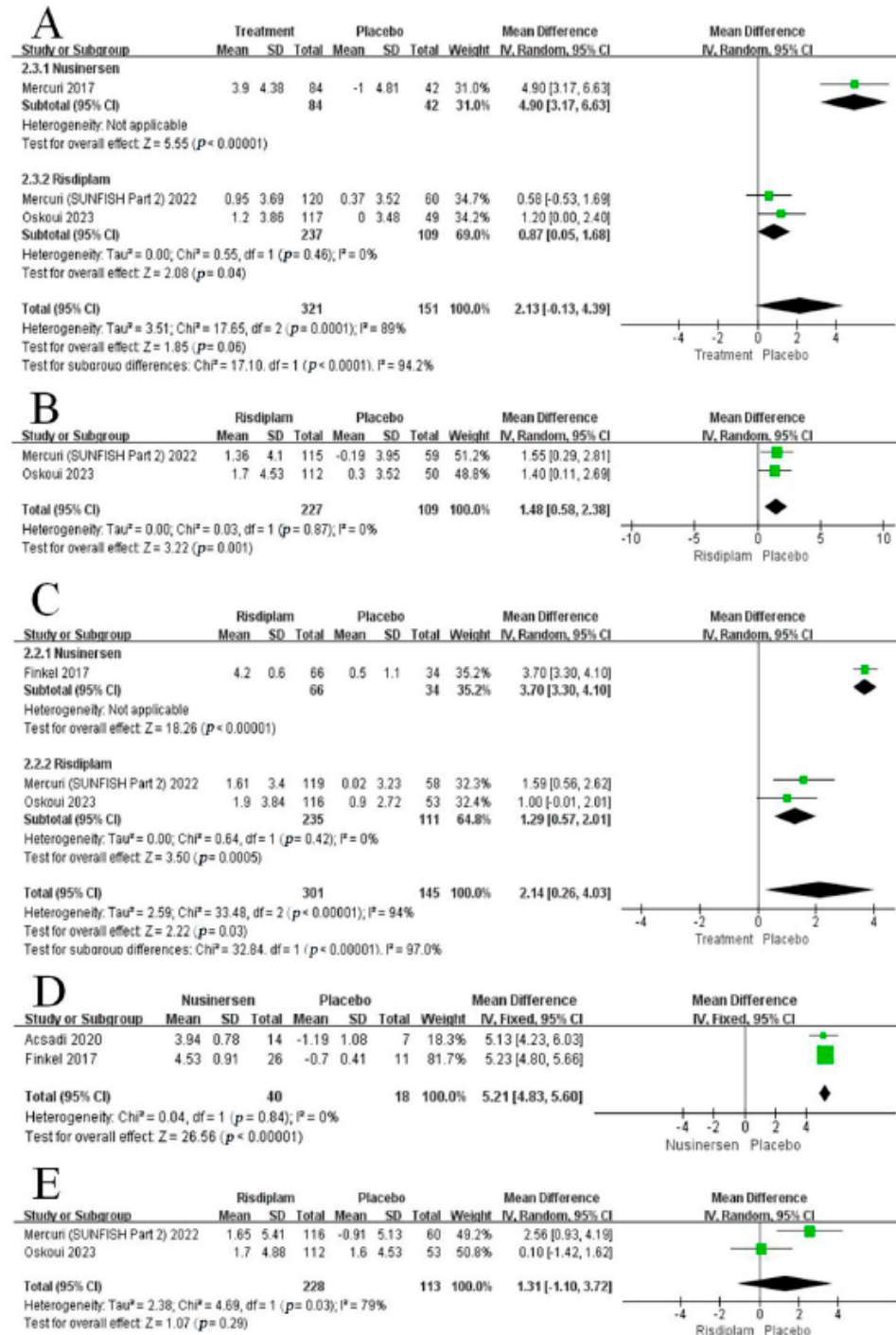


Figure 3. Forest plot of mean difference (MD) in (A) HFMSE, (B) MFM32, (C) RULM, (D) HINE-2, and (E) SMAIS.

Endpunkte zur Sicherheit (AE und SAE)

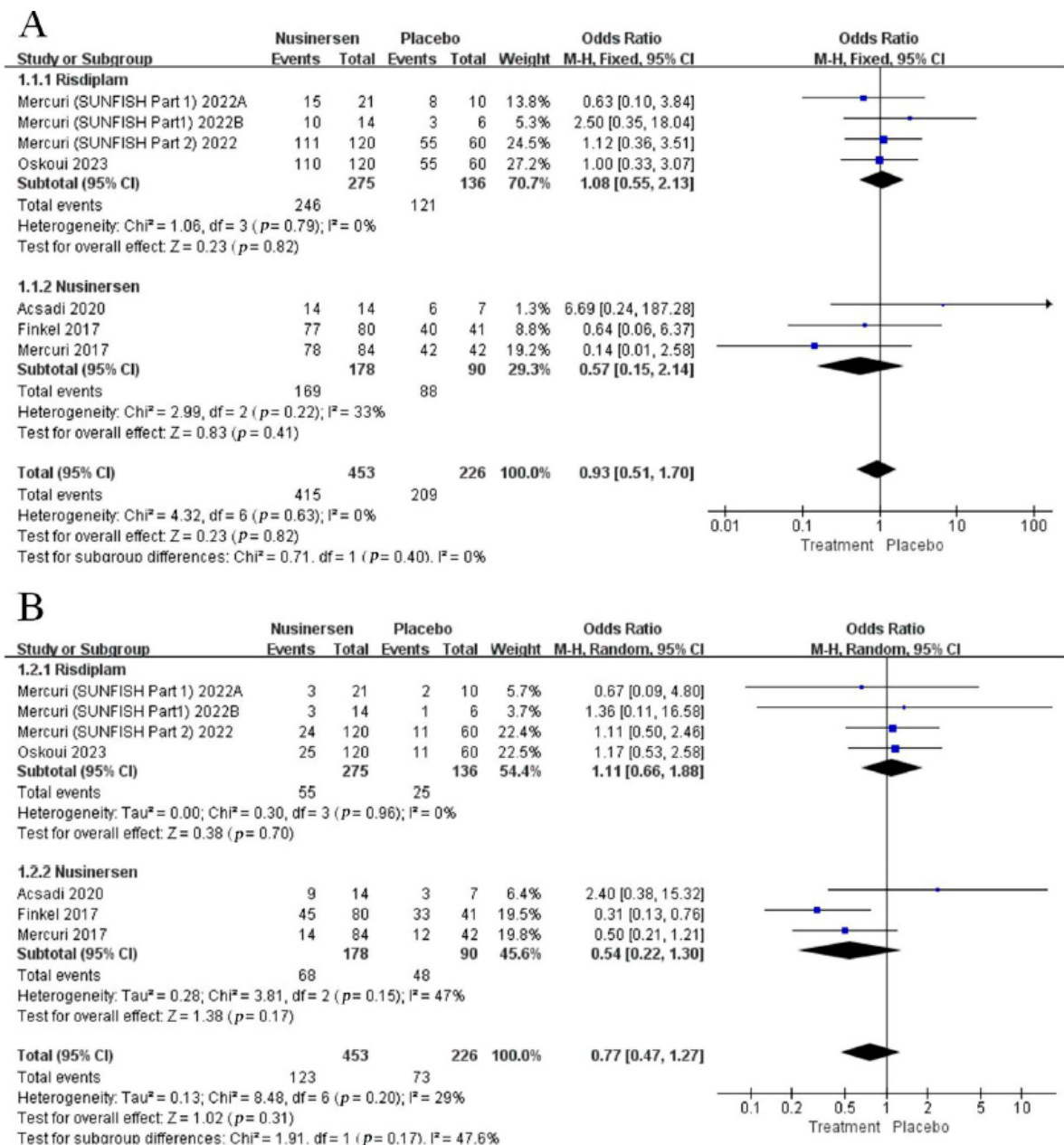


Figure 4. Forest plot of safety endpoints: (A) adverse events and (B) severe adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our analysis found that nusinersen and risdiplam treatment showed clinically meaningful improvement in motor function and a similar incidence rate of adverse events compared with the placebo. Further research should be carried out to provide a direct comparison between the two drugs in terms of safety and efficacy.

Kommentare zum Review

- Alle relevanten Publikationen für die Indikation umfassen die gleichen Studien zum SUNFISH-Trial. Auf diesen bezieht sich auch Oskoui et al., 2023.

- Da die gleichen Studien wie in der nachfolgend dargestellten Studie von Chen et al. 2024 [1] eingeschlossen und analysiert wurden und dort anstelle von Placebo teilweise „sham control“ genannt wird, ist davon auszugehen, dass dieser Begriff in der hier dargestellten Studie synonym zu Placebo verwendet wurde.

Chen B et al., 2024 [1].

The Impact of Nusinersen and Risdiplam on Motor Function for Spinal Muscular Atrophy Type 2 and 3: A Meta-Analysis

Fragestellung

The aim of this meta-analysis was to evaluate the efficacy of nusinersen and risdiplam in enhancing motor function among children with spinal muscular atrophy Type 2 and 3.

MethodikPopulation:

- children diagnosed with 5q SMA under 18 years

Intervention:

- nusinersen or risdiplam treatment

Komparator:

- physiotherapy, respiratory and nutritional support therapy, conventional therapy, and combination treatment or placebo

Endpunkte:

- Motor Function Measure (MFM),
- Revised Upper Limb Module (RULM),
- Hammersmith Functional Motor Scale—Expanded (HFMSE),
- SMA Independence Scale—Upper Limb Module (SMAIS-ULM),
- Hammersmith Infant Neurological Evaluation Section 2 (HINE-2)
- Adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, IEEE Electronic Library, Scopus, EMBASE, the Cochrane Library, and CINAHL plus databases till May 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool (RoB 2)

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCT (n=719 patients)

Charakteristika der Population/Studien:

Table I: Characteristics of the included studies.

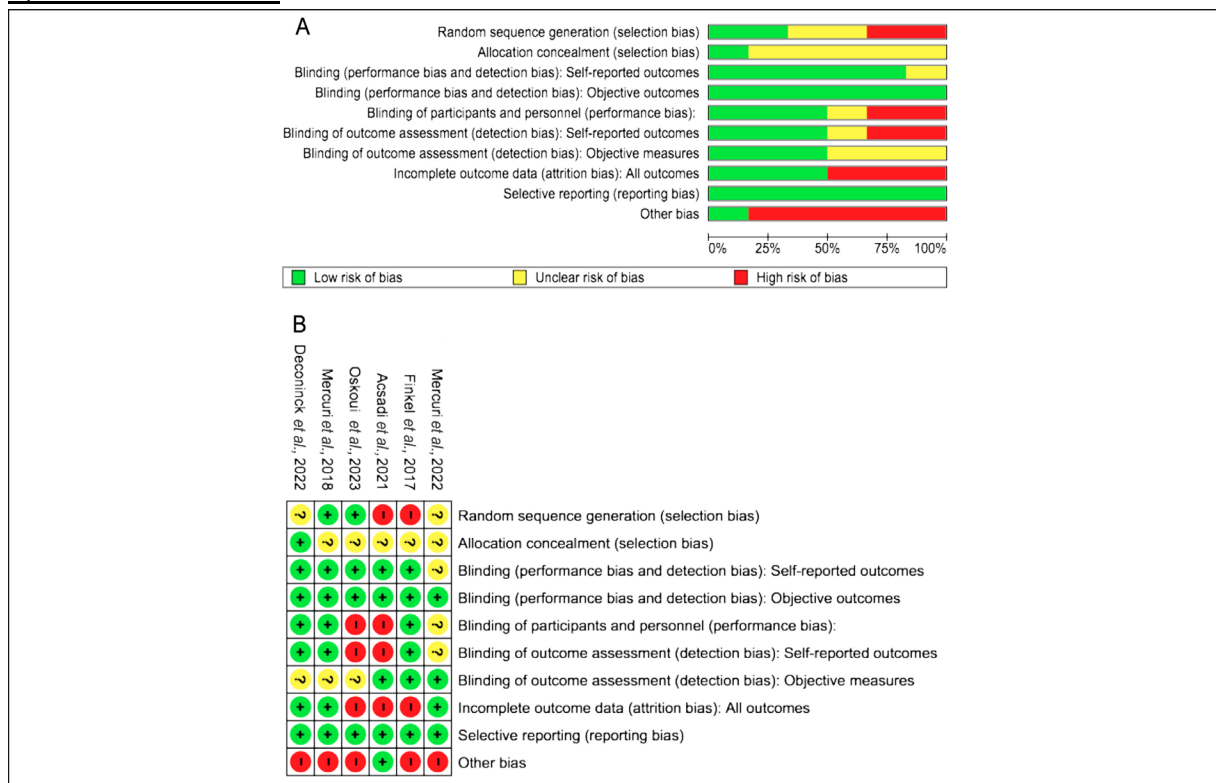
Included studies	Sample sizes	No. of participants Gender M / F	Age mean / median				SMA type	Intervention	Duration of treatment (months)	Outcomes
			Treatment	Control	Treatment	Control				
Mercuri <i>et al.</i> , 2018	126	84 38/46	42 21/21	4 years	3 years	2	Nusinersen	9	HFMSE WHO RULM CHOP INTEND	
Finkel <i>et al.</i> , 2017	121	80 37/43	40 16/24	5 months	6 months	2	Nusinersen	9		
Acsadi <i>et al.</i> , 2021	21	14 9/5	7 2/5	16 months	18 months	2	Nusinersen	24	HINE-2	
Mercuri <i>et al.</i> , 2022	31	21	10	5 years		2, 3	Risdiplam	24	MFM RULM HFMSE	
Deconinck <i>et al.</i> , 2022	180	120 59/61	60 30/30	9 years	9 years	3	Risdiplam	24	MFM RULM HFMSE	
Oskoui <i>et al.</i> , 2023	240	115 55/60	114 52/62	10 years	8 years	2, 3	Risdiplam	24	MFM RULM HFMSE	

Table II: Estimates of treatment effect and standardised effect sizes.

Study	Group (n)	Outcome measure	Mean change from baseline; mean (SD)	Standardised effect size
Mercuri et al., 2018	1. Experimental- nusinersen (84) 2. Control-sham procedure (42)	HFMSE	3.9 (0.49)	$d = 0.97$
		RULM	-1 (0.76) 4.2 (0.4) 0.5 (0.56)	$d = 0.96$
Finkel et al., 2017	1. Experimental- nusinersen (26) 2. Control-sham procedure (11)	HINE-2	5.92 (8.1) -0.36 (0.26)	$d = 0.48$
		MFM	3.69 (4.66) 3.47 (3.76)	$d = 0.03$
Mercuri et al., 2022	1. Experimental- risdiplam 24m 2. Control-risdiplam 12m	RULM	2.94 (3.84) 2.13 (3.35)	$d = 0.11$
		HFMSE	1.39 (4.08) 0.84 (3.95)	$d = 0.06$
Acsadi et al., 2021	1. Experimental- nusinersen (14) 2. Control-sham procedure (4)	HINE-2	11 (9.7) 6.5 (1.01)	$d = 0.31$
		MFM	1.36 (4.06) -0.19 (3.95)	$d = 0.19$
Mercuri et al., 2022	1. Experimental- risdiplam (115) 2. Control-placebo (59)	RULM	1.61 (3.36) 0.02 (3.23)	$d = 0.23$
		HFMSE	0.95 (3.65) 0.37 (3.52)	$d = 0.08$
Oskoui et al., 2023	1. Experimental- risdiplam (115) 2. Control-placebo (114)	MFM	1.4 (8.6) -1.7 (9.2)	$d = 0.17$
		RULM	2.8 (4.9) 0.9 (4.3)	$d = 0.21$

d = Cohen's d standardised effect size, SD = Standard deviation, m = Month, HFMSE = Hammersmith functional motor scale-expanded, RULM = Revised upper limb module, MFM = Motor function measure, HINE-2 = Hammersmith Infant Neurological Examination Section-2.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

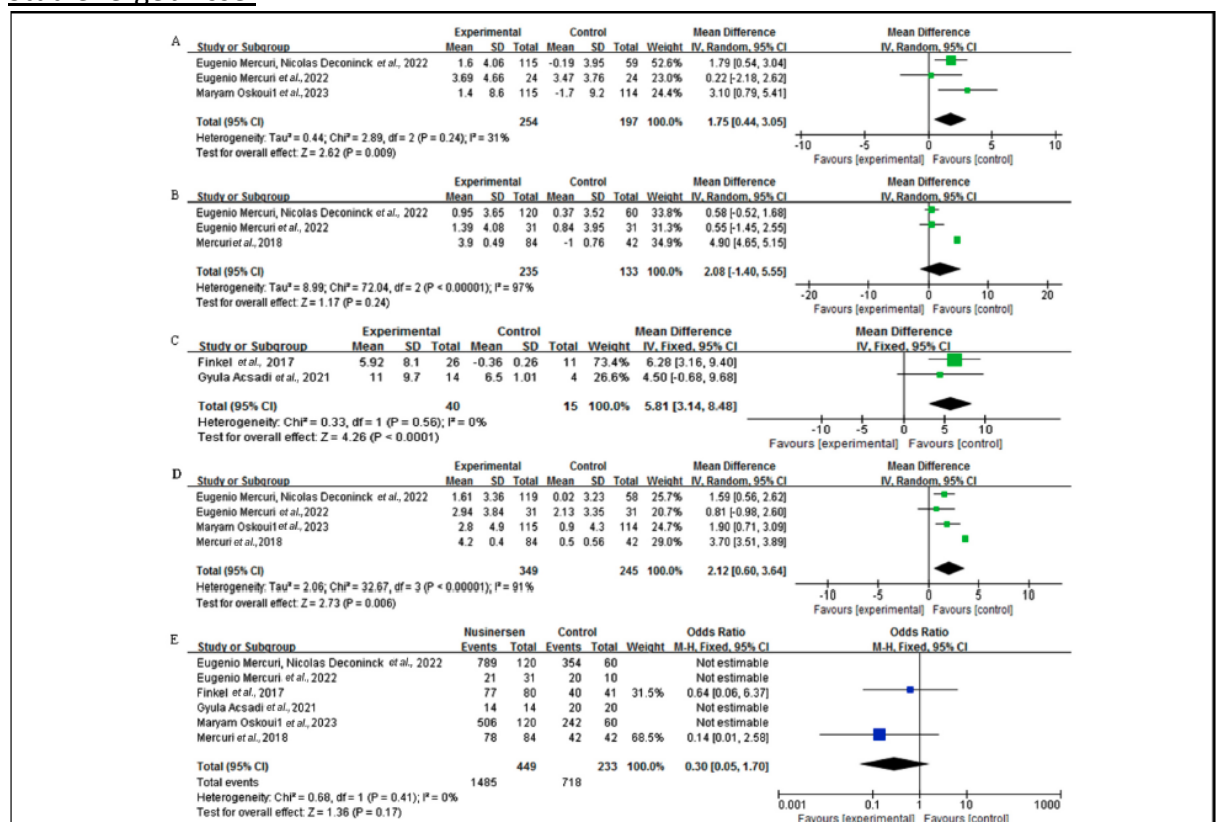


Figure 3: Efficacy and adverse events of nusinersen and risdiplam. (A) MFM, Motor function measure; (B) HFMSE, Hammersmith functional motor scale-expanded; (C) HINE-2, Hammersmith infant neurological examination-2; (D) Revised upper limb module; (E) Adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This study provides evidence for the efficacy and safety on nusinersen and risdiplam for motor function in children with SMA Type 2 and 3. These findings suggest that nusinersen could be an optimal treatment in the improvement of upper limb function. The results of this study provide a valuable resource for clinicians, researchers, and policymakers to inform the development of evidence-based guidelines for the use of nusinersen and risdiplam for motor function in SMA.

Kommentare zum Review

- Die relevanten Publikationen entsprechen den in Qiao et al., 2023 [3] dargestellten Studien. Deconinck et al., 2022 entspricht dabei Mercuri 2022B (dargestellt in Qiao et al., 2023 [3])
- Verzerrungspotential unterscheidet sich zu Qiao et al., 2023 [3]: Despite the promising results, the quality of the included RCTs was moderate, with a low risk of bias, particularly for blinding and patients' self-reporting outcomes. Limitations includes the short-term follow-up stages, which may limit the ability to capture long-term effects, particularly for interventions with prolonged treatment regimens. Variations in therapies and patient populations introduce heterogeneity that might impact the generalisability of the results.

3.3 Leitlinien

Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), 2024 [2].

GNP, DGN, GfH, DGSPJ, DGKJ, DGM

Diagnostik und Therapie der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie im Kindes- und Erwachsenenalter; S2k-Leitlinie, Langfassung, V2.1

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

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu
- 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 erfolgte im Rahmen eines nominalen Gruppenprozesses und strukturierter Konsenskonferenz nach dem Typ der National Institutes of Health (NIH); externes Begutachtungsverfahren nicht erfolgt;

- Empfehlungen zu medikamentösen Therapien werden im Text ohne Angabe von Empfehlungsgraden einschließlich des Verweises auf die zugrundeliegende Literatur gegeben; restliche Empfehlungen basieren auf Expertenkonsens;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Die Leitlinie ist ab Dezember 2024 bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird mit 5 Jahren angegeben (Dezember 2029).

Recherche/Suchzeitraum:

- S1 LL: Die Literaturrecherche erfolgte unter Verwendung der einschlägigen Literaturdatenbanken PubMed, Embase, Cochrane Library, DIMDI-Recherche.
- K. A. zum Suchzeitraum und zur Systematik der Recherche

LoE

- Keine Angaben

GoR

- Keine Qualitätsbewertung der Studien

Tabelle 8: verwendete Empfehlungsgraduierung

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50-75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50% der Stimmberechtigten
Formulierung	Empfehlungsstärke
„Soll“	Starke Empfehlung
„Sollte“	Empfehlung
„Kann“	Offene Empfehlung
„Sollte nicht“	Negativempfehlung
„Soll nicht“	Starke Negativempfehlung

Sonstige methodische Hinweise

- Die Grundlage für die Aktualisierung der Leitlinie bildet die bestehende Leitlinie sowie eine nicht-systematische Recherche und Bewertung neuerer Literatur durch die Repräsentanten der verschiedenen beteiligten Fachdisziplinen. Da es sich bei all diesen auch um erfahrene klinisch Tätige in Ihrem Fachbereich handelt, sind auch klinisch-praktische und ökonomische Gesichtspunkte kontinuierlich eingeflossen.

Empfehlungen

9.1 Medikamentöse Therapie

Aufgrund der neuen Behandlungsoptionen hat es ein Bedürfnis gegeben, die zahlreichen Begriffe bei Therapieumstellungen, die im Alltag genutzt werden, zu definieren, um den Umgang mit den Begriffen auch international zu vereinheitlichen. Anbei eine modifizierte Tabelle (Tab3.) aus Proud et al. [19].

Tabelle 3: Darstellung der Bezeichnungen der verschiedenen Behandlungsoptionen

Bezeichnung der Behandlung	Definition
Monotherapie	Patienten, die nur mit einer <i>disease modifying therapy</i> (DMT) behandelt werden und keine Dosis eines anderen DMT erhalten haben.
Add-on	Patienten, die mit Onasemnogen abeparvovec* und anschließend mit einer anderen SMN-gerichteten DMT behandelt werden und die Behandlung mit einer anderen DMT weiter durchgeführt wird.
Transiente Add-on Therapie	Patienten, die mit Onasemnogen abeparvovec und anschließend mit einer anderen SMN-gerichteten DMT behandelt wurden und bei denen die Behandlung mit anderen DMT abgesetzt wurde.
Kombinationstherapie mit Onasemnogen abeparvovec	Patienten, die zunächst mit Nusinersen und/oder Risdiplam behandelt wurden und deren Behandlung nach der Gabe von Onasemnogen abeparvovec-Infusion fortgesetzt (oder ergänzt) wird.
“Bridging” zu Onasemnogen abeparvovec	Patient, der Nusinersen oder Risdiplam über einen umschriebenen Zeitraum (Aufdosierungsphase für Nusinersen- oder Risdiplam-Behandlung ≤ 3 Monate) erhalten hat und dann mit Onasemnogen abeparvovec infundiert wird.
Wechsel zu Onasemnogen abeparvovec	Patient, der Nusinersen oder Risdiplam über einen längeren Zeitraum erhalten hat: >1 Nusinersen-Erhaltungsdosis oder Risdiplam-Behandlung für >3 Monate und anschließend mit Onasemnogen abeparvovec infundiert wurde.
Nusinersen/Risdiplam Kombination	Patient, der sowohl mit Nusinersen als auch mit Risdiplam behandelt wurde, in beliebiger Reihenfolge und unabhängig vom Absetzen, aber nicht mit Onasemnogen abeparvovec behandelt wird.
Abbruch der Behandlung von Nusinersen/Risdiplam	Kriterien für das Abbrechen der Behandlung von Nusinersen und Risdiplam: • Nusinersen: >2 aufeinanderfolgende ausgelassene Dosen auf der Grundlage des erwarteten Dosierungsschemas laut Produktinformation • Risdiplam: Indiziertes Absetzen oder keine Einnahme innerhalb der letzten 30 Tage

*einmal verabreicht, kann die Gentherapie nicht mehr gestoppt werden und trägt immer zum therapeutischen Erfolg des Patienten bei.

DMT wird als Oberbegriff für alle aktuell zugelassenen Medikamente für die 5q-SMA verwendet, die den Krankheitsverlauf beeinflussen.

9.2 Kausal orientierte Therapie

9.2.1 Antisense Oligonukleotide – Nusinersen

Seit Juni 2017 zugelassene Therapie ohne Beschränkung hinsichtlich Erkrankungsbeginn, Alter, Schweregrad oder motorischer Funktion.

- Blockiert intronischen splice silencer in Intron 7 der SMN2 pre-mRNA, so dass Exon 7 in der SMN2 mRNA vermehrt enthalten ist und mehr SMN-Protein produziert wird.
- Verabreichung: wiederholte intrathekale Injektion (vier Aufsättigungsdosen innerhalb der ersten zwei Monate, danach in 4-monatigen Intervallen).
- 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.
 - 3. Zur Beurteilung des Therapieerfolges oder des Nichtansprechens
- Die wiederholte intrathekale Applikation von Nusinersen kann eine technische Herausforderung sein [20, 21].
- Eine systemische Analgosedierung ist bei pädiatrischen Patienten in der Mehrzahl erforderlich, bei erwachsenen Patienten in aller Regel aber nicht notwendig. Eine lokale Infiltrationsanästhesie an der geplanten Punktionsstelle ist in Einzelfällen zu erwägen [21].
- Eine Computertomografie (CT) zur Planung und/oder Durchführung der Lumbalpunktion ist nur bei Patienten mit schwierigen anatomischen Situationen (Spondylodese, ausgeprägte Skoliose) erforderlich. Eine Magnetresonanztomografie (MRT) ist bei vielen Patienten wegen implantierter Metalle oder der fehlenden Verfügbarkeit MRT-fähiger Kanülen nicht möglich. In Ausnahmen könnten Applikationstechniken, z.B. mit Port-Systemen eine Alternative sein (off-label) [22].
- 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 vom Krankheitsstadium ab [23, 24].
- Eine altersgerechte motorische Entwicklung ist allenfalls bei einer präsymptomatisch begonnenen Therapie möglich [25].
- Die Datenlage für Adoleszente und Erwachsene ist limitiert. Eine signifikante Verbesserung der motorischen Funktion über eine Erkrankungsstabilisierung hinaus ist möglich [26].

9.2.2 SMN Small Molecule – Risdiplam

- Risdiplam ist ein „small molecule“, ein systemisch wirksamer oraler Splicing Enhancer, der durch Modulierung des SMN2-Spleißens die Expression des funktionellen SMN-Proteins erhöht. In drei klinischen Studien mit RG7916, nämlich SUNFISH (SMA 2 und SMA 3), FIREFISH (SMA 1) und JEWELFISH (vorbehandelte Patienten mit SMA 2 und SMA 3) zeigte Risdiplam einen bedeutsamen klinischen Nutzen bei infantiler SMA, geringer ausgeprägt bei later-onset SMA [27-29]. Risdiplam erhielt die Orphan Drug 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. Seit August 2023 kann Risdiplam auch direkt ab der Geburt eingesetzt werden. Basis für die Indikationserweiterung auf Neugeborene war die RAINBOWFISH-Studie. Dabei wurden 6 präsymptomatische Säuglinge mit 2 oder 3 Kopien des SMN2-Gens mit Risdiplam behandelt und über mindestens 1 Jahr

nachverfolgt, insgesamt sind 26 Kinder eingeschlossen worden mit einer Nachbeobachtung von 36 Monaten, abschließende Ergebnisse sind noch nicht publiziert [30].

9.2.3 SMN Genersatztherapie Onasemnogen abeparvovec

Wirkmechanismus und Zulassung:

- Seit Juni 2020 in Europa bedingte Zulassung der Genersatztherapie 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. Eine Beschränkung von Alter und/oder Gewicht wurde bisher nicht festgelegt.
- Onasemnogen abeparvovec ist ein adeno-assoziiertes Virus- (AAV) basierter Vektor der eine funktionstüchtige Kopie des humanen SMN1 Gens (scAAV9-SMN) mit einem ubiquitär exprimierenden β -Aktin-Promotor enthält.
- Der Vektor wird nicht ins menschliche Genom integriert. In sich-teilenden Zellen wird die Anzahl der als Episom vorhandenen Vektoren, die nicht kopiert werden, mit jeder Zellteilung reduziert (plasmid wash-out Effekt). Aber auch in den post-miotischen Zellen werden die Episome über die Zeit abgebaut.
- Der Vektor wird nach intravenöser Gabe über den Blutstrom verteilt und kann in den ersten sechs Lebensmonaten die noch unreife Blut-Hirn-Schranke gut überwinden. Danach gelangen möglicherweise nur geringere Mengen ins ZNS, wie Studien an Primaten gezeigt haben [31, 32]. Eine frühe Therapie ist daher empfehlenswert.
- Onasemnogen abeparvovec ist nur bei AAV9-negativen Personen bzw. bei Antikörper-Konzentration $<1:50$ zugelassen. Eine AAV9-Antikörperbestimmung ist vor Therapiebeginn erforderlich.

Verabreichung:

Die Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) hat u. a. unter Mitwirkung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e.V. Handlungsempfehlungen veröffentlicht [33].

Die Anwendung der Genersatztherapie der SMA muss in spezialisierten Behandlungszentren und unter strengen Sicherheitsauflagen und einer aktuell 15-jährigen Verlaufsdokumentation erfolgen (<https://www.g-ba.de/studien/abd/zolgensma/>).

Daten zur Wirksamkeit:

Kontrollierte klinische Studien bei Säuglingen und Kindern zeigten Verbesserungen der motorischen Funktion. Der Erfolg der Therapie hängt nach den bisherigen Erkenntnissen vom Zeitpunkt der Behandlung und damit vom Krankheitsstadium ab [34]. Eine altersgerechte motorische Entwicklung ist allenfalls bei einer präsymptomatisch begonnenen Therapie möglich [35, 36].

In der Fachinformation von Onasemnogen abeparvovec findet sich ein Warnhinweis über fehlende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern > 2 J. und einem Gewicht $>13,5$ kg. In einem aktuellen europäischen Konsusbericht wird der Einsatz bei Erwachsenen nicht empfohlen [37].

9.4 Wie ist das Vorgehen bei Kindern mit ≥ 4 Kopien?

Das Vorgehen bei asymptomatischen Kindern, welche durch das Neugeborenencreening mit einer homozygoten Deletion im SMN1-Gen aufgefallen sind und die ≥ 4 Kopien im SMN2-Gen aufweisen, kann nach wie vor nicht eindeutig beantwortet werden. Entsprechend den Zulassungskriterien der EMA können sowohl Risdiplam als auch

Nusinersen verabreicht werden. Eine Behandlung mit Genersatztherapie ist hingegen nicht möglich.

Eine amerikanische Expertenkommission empfiehlt grundsätzlich, auch Kinder mit 4 Kopien SMN2 zu behandeln [46]. Die Entscheidung muss gemeinsam mit den Eltern getroffen werden. Bei 5 und mehr SMN2-Kopien wird ein abwartendes Vorgehen unter neurologischen Kontrollen empfohlen.

In den deutschen Pilotprojekten und bei einer Auswertung von retrospektiven Daten aus dem SMART- Care-Register zeigte sich, dass in der Gruppe der Kinder mit 4 SMN2-Kopien innerhalb der ersten 3 Lebensjahre bei mehr als der Hälfte der einer wait-and-see Strategie unterworfenen Patienten erste Symptome innerhalb eines Zeitraumes von 4 Jahren auftraten [15, 47]. Diese waren nach Einleitung einer Therapie nicht bei allen vollständig rückbildungsfähig. Ungeklärt ist nach wie vor die Frage, wie häufig es Menschen mit einer homozygoten Deletion im SMN1-Gen gibt, die nie Symptome entwickeln. Die Tatsache, dass nach Einführung des Neugeborenen Screenings die Inzidenz der spinalen Muskelatrophie nicht wesentlich höher als die bekannte Inzidenz ist, spricht allerdings dagegen, dass es sich hierbei um eine große Anzahl von Menschen handelt. Hinzu kommt, dass die Bestimmung der Kopienanzahl insbesondere in der Vergangenheit fehlerbehaftet war [48, 49]. Aus diesem Grund müssen die diagnostizierten Patienten mit einer SMN2-Kopienzahl ≥ 4 auf jeden Fall regelmäßig kontrolliert und gegebenenfalls auch die Bestimmung der SMN2-Kopienzahl wiederholt werden.

Empfehlung	Bestätigt Stand (2024)
Das Vorgehen bei asymptomatischen Kindern, welche durch das Neugeborenen Screening mit einer homozygoten Deletion im <i>SMN1</i> Gen aufgefallen sind und die ≥ 4 Kopien im <i>SMN2</i> -Gen aufweisen, kann nach wie vor nicht eindeutig beantwortet werden. Eine medikamentöse Behandlung kann nach einem positiven Neugeborenen Screening begonnen werden.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

9.6 Besonderheiten bei der Behandlung von Erwachsenen

Welche Therapieoptionen gibt es für erwachsene 5q-SMA-Patienten?

In den Zulassungsstudien zu Nusinersen wurden keine erwachsenen Patienten untersucht, die Zulassung schließt jedoch die Behandlung erwachsener Patienten nicht aus. Seit 2019 zeigt eine zunehmende Zahl retro- wie prospektiver Beobachtungsstudien, dass Nusinersen zu einer Stabilisierung oder Verbesserung des sonst zu erwartenden progredienten Erkrankungsverlaufs führt. Die erste Studie mit erwachsenen Patienten (Sitter und Walker, alle Typ 3) konnte bei SMA3-Patienten mit z.T. jahrzehntelangem Krankheitsverlauf signifikante Behandlungseffekte nach 10 Monaten Behandlung mit Nusinersen zeigen (6MWT nach Tag 180 und 300, RULM nach Tag 300, und Peak Cough Flow nach Tag 180) [51].

Hagenacker et al. beschreiben die Verlaufsbeobachtung von 139 erwachsenen Patienten mit SMA. Eine klinisch relevante Verbesserung von mindestens 3 Punkten in der HFMSE-Skala wurde bei 35 von 124 Patienten nach 6 Monaten, bei 33 von 92 Patienten nach 10 Monaten und bei 23 von 57 Patienten nach 14 Monaten beobachtet [21]. In einer Metaanalyse von Coratti et al. wurden die Daten zur motorischen Funktion aus 15 Studien mit Daten zum natürlichen Erkrankungsverlauf verglichen. Es zeigten sich positive Veränderungen in mindestens einem der motorischen Funktionsscores zu jedem Zeitpunkt, während sich bei den unbehandelten Kohorten die motorische Funktion weiter

verschlechterte [52]. Eine multizentrische Nachfolgestudie, die auch Patienten aus Österreich und der Schweiz miteingeschlossen hatte, zeigte eine anhaltende Wirksamkeit bis zu 38 Monaten [26].

In einer der Zulassungsstudien zu Risdiplam (SUNFISH) waren auch erwachsene Patienten repräsentiert (18.-25. Lj, kleine Patientengruppe). Eine separate Auswertung nach Altersgruppen, die allerdings jeweils nur wenige Patienten enthielt, zeigte einen deutlichen Trend zur Verbesserung bei den jüngeren, weniger schwer betroffenen Patienten, während bei den erwachsenen Patienten im Wesentlichen eine Stabilisierung zu beobachten war [27, 53].

9.8 Kombinationstherapien

SMN-abhängige Therapien

Bislang liegen keine kontrollierten Daten zu Kombinationstherapien vor.

In den 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 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 auch hier bisher keine.

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 Forschungsansätze und klinische Studien u.a. mit:

- Reldesemtiv (CK-2127107) – Muskel-Troponin-Aktivator [61, 62]
- Apatemab (SRK-015) - Myostatin Inhibitor [63, 64]
- Taldefgrobep alfa (NCT05337553) - Myostatin Inhibitor
- Pyridostigmin – Acetylcholinesterase Inhibitor [65, 66]
- Salbutamol [67-70]

16. Physiotherapie

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Bedarfs- und zielorientierte, funktionelle Physiotherapie zur Optimierung der Selbständigkeit und Vermeidung von Sekundärschäden sollte unabhängig von anderen Therapien erfolgen.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Die Therapien sollten vorwiegend dynamisch und funktionell ausgerichtet sein zur Unterstützung der Alltagsbewältigung unter Tolerieren von Kompensationsstrategien.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

Physiotherapie ist bei motorischen Funktionseinschränkungen von 5q-SMA Patienten ein wichtiger Baustein der Behandlung. Die Studienlage zur Evidenz physiotherapeutischer Maßnahmen ist noch unzureichend, einige Studien existieren auf der Grundlage von Fragebögen oder/und mit kleinen Kohorten [202].

Leitgedanken in der Physiotherapie

Aufgrund der sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufe gibt es für die Physiotherapie weder eine allgemein gültige Therapiemethode noch verbindliche Therapiepläne. Die Behandlung soll vorwiegend dynamisch und funktionell ausgerichtet sein und den Patienten bei der Bewältigung des Alltags unterstützen. Es sollte insbesondere darauf geachtet werden, dass Schmerz und Unbehagen vermieden, stattdessen Wohlbefinden und Bewegungsfreude vermittelt werden. 5q-SMA-Patienten können unter Einhaltung der Ermüdungs- und Frustrationsgrenzen ihre Muskulatur dosiert fordern.

16.1 Zielsetzung und Vorgehensweise in der Physiotherapie

Gemeinsam mit dem Patienten, bzw. dem Kind und der Familie wird auf der Grundlage der individuellen Schwierigkeiten und Ressourcen in den verschiedenen Lebensbereichen der Teilhabestatus erhoben und die Teilhabepräferenz erfragt, die i.d.R. auf Aktivitäts- und Teilhabeebene liegt. Dann werden Ziele für die Physiotherapie mit dem Patienten erarbeitet und dafür ein Handlungsplan entwickelt, der den Patienten möglichst in eine aktive, selbstbestimmte Rolle bringt, da dies den Therapieerfolg maßgeblich begünstigt [203, 204].

Die Behandlung orientiert sich stets am aktuellen physiotherapeutischen Befund, sowie den individuellen Bedürfnissen des Betroffenen. Deshalb sollten Informationen über die Lebenssituation in die Behandlungsplanung einbezogen werden.

Funktionelles Ziel der Physiotherapie ist es, die Folgen der Schwäche der Muskulatur zu verzögern, bzw. zu kompensieren. Mögliche Kompensationsstrategien entwickeln die Patienten meist von selbst, die zugelassen werden sollten, wenn dadurch das Funktionsniveau erhöht oder erhalten wird. Stärkere Muskelgruppen können so die schwächeren Muskeln unterstützen oder deren Aufgabe ganz übernehmen. Durch bestimmte Ausgangsstellungen, mittels mehr Schwung innerhalb einer Bewegung oder durch Abnahme der Eigenschwere können schwache Muskeln noch mit aktiv sein und so die Restkraft möglichst lange erhalten.

Auch der rechtzeitige Einsatz entsprechender Hilfsmittel ist als Kompensation der Muskelschwäche sehr wichtig. Damit soll die größtmögliche Selbstständigkeit und Beweglichkeit für den Alltag entwickelt und erhalten werden (s. Hilfsmittel).

Im Vordergrund stehen dabei in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf:

- der Erhalt der Ausdauer und Leistungsfähigkeit der Muskulatur
- das Hinauszögern von Gelenkkontrakturen
- die Verbesserung, Schulung und der Erhalt der Atem-, Stimm- und Schluckfunktion
- Anregung des Herz-Kreislauf-Systems
- Erleichterung der Alltagsbewältigung

- Auswahl und Handhabung von geeigneten Hilfsmitteln
- Anleitung von Patienten, Eltern und Bezugspersonen

Dosierte Muskelkräftigung kann unterstützend durch Ganzkörpervibrationstraining erfolgen. Auch das Training mit Bewegungstrainern und Therapiefahrrädern sowie das Gehen unter Teilentlastung auf dem Laufband, mit Laufhilfen, evtl. mit Orthesen oder mit einer roboterunterstützten Gangorthese wirken kräftigend und beugen Kontrakturen vor. Bewegung im warmen Wasser ist zur Mobilisierung und Muskelkräftigung zu empfehlen. Grundlegende Therapieansätze können auch im Alltag, d.h. im häuslichen Umfeld, umgesetzt werden.

Das Tragen eines Sitzkorsetts z.B. für Kinder, die nicht frei sitzen können, verhindert zwar nicht eine Skolioseentwicklung, bietet dem Kind aber Halt und ermöglicht eine stabilere Sitzposition. Diese ermöglicht dem Kind freie Arm- und Handbewegungen beim Spielen, Schreiben und selbständigen Essen. Bei entsprechender Anfertigung mit einem Bauchausschnitt schränkt es die Atmung kaum ein, im Gegenteil wird durch die Aufrichtung eine bessere Belüftung der Lunge erreicht.

Kontrakturentwicklungen sollten durch ein angeleitetes, regelmäßiges Dehnprogramm entgegengewirkt werden. Dieses sollte regelmäßig mehrfach wöchentlich auch als Hausaufgabenprogramm durchgeführt werden. Wenn aktive Bewegungen nur in geringem Umfang möglich sind, muss eine funktionelle Behandlung zugleich die Behandlung der Kontrakturen durch regelmäßiges passives Bewegen, vorsichtiges Dehnen, funktionelle Lagerung sowie den Einsatz von Orthesen (als Halt für Sitzen und Stehen oder dynamisch zur Dehnung) mit einbeziehen. Dies ist umso wichtiger, weil symptomatische Patienten mit einer 5q-SMA Erkrankung durch die neuen therapeutischen Ansätze möglicherweise das Stehen und Laufen erreichen können. Kontrakturentwicklungen im Bereich Hüfte, Knie und der Füße sollten daher von Anfang im Blick gehalten werden. Dies geschieht am effektivsten durch eine frühzeitige Vertikalisierung mittels Stehgeräten in Kombination mit Dehnübungen. Bei Gewichtübernahme auf die Füße sollte eine physiologische Fußstellung beachtet werden und ggf. eine Fußorthesenversorgung erfolgen. Steht unter Belastung der Calcaneus nicht im Lot mit der Beinachse, ist dies ein Hinweis für die Notwendigkeit einer zumindest knöchelübergreifenden Fußorthese als Voraussetzung für die Vertikalisierung mittels Stehgeräten.

Der Bewegungsmangel kann zu Schmerzen an Sehnenansätzen führen. Therapeutische Möglichkeiten sind Wärmeanwendungen (z. B. heiße Rolle), vorsichtige Gelenkmobilisation, Umlagern (auch im Elektrorollstuhl) oder der Einsatz des Bewegungstrainers.

Atemtherapie sollte beim Auftreten klinischer Symptome regelmäßig verordnet und der Patient, bei Kindern die Bezugspersonen, angeleitet werden zu einem häuslichen Trainingsprogramm.

16.4 Hilfsmittel

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Individuell angepasste Hilfsmittelversorgung soll zur bestmöglichen selbstbestimmten Teilhabe und Reduktion von Folgeschäden unter Beachtung der Progredienz der Erkrankung in enger Abstimmung mit allen am Versorgungsprozess Beteiligten (Patient, Familie, Therapeuten, Arzt, Hilfsmittelversorger) erfolgen.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

16.5 Rehabilitation

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Bedarfs- und zielorientierte ambulante und stationäre Therapie- und Rehabilitationsprogramme sollten regelmäßig in spezialisierten Rehaeinrichtungen zur Entwicklung und Erhaltung der selbstbestimmten Teilhabe, der Arbeitsfähigkeit und Selbständigkeit durchgeführt werden.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Eine befundadaptierte Physiotherapie/ Atemphysiotherapie/ Ergotherapie/ Logopädie soll nach Maßgabe des Heilmittelkataloges unabhängig vom Alter des Patienten durchgeführt werden.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

17. Sozialmedizin

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Patienten mit 5q-SMA sollten durch Einrichtungen versorgt werden, die im Rahmen einer multidisziplinären Versorgung neben den medizinischen Aspekten auch die psychosozialen Auswirkungen der Erkrankung adressieren und entsprechend der Komponenten der ICF anbieten können. Im Kindes- und Jugendalter sind dies in vielen Fällen Sozialpädiatrische Zentren (SPZ). Im Erwachsenenalter sind dies z. B. medizinische Zentren für Erwachsene mit Behinderungen (MZE) oder spezialisierte neuromuskuläre Zentren.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

18. Palliativversorgung

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Patienten mit SMA0, SMA1 und SMA2, die keine oder symptomatisch eine neue medikamentöse Therapie erhalten haben, sollen per se als potenziell lebenslimitierend betrachtet werden. Bei diesen Patienten soll der Bedarf nach einer allgemeinen oder spezialisierten Palliativversorgung einschließlich einer vorausschauenden Versorgungsplanung (ACP) regelmäßig evaluiert und ggf. erfüllt werden.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Bei 5q-SMA Betroffenen, die unabhängig von therapeutischen Interventionen lebenslimitierende Komorbiditäten entwickeln, soll der Bedarf nach einer allgemeinen oder spezialisierten Palliativversorgung einschließlich einer vorausschauenden Versorgungsplanung (ACP) regelmäßig evaluiert und ggf. erfüllt werden.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

Referenzen:

23. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsaar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, Bishop KM, Foster R, Liu Y, Ramirez-Schrempp D et al: Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: final report of a phase 2, open-label, multicentre, dose-escalation study. *Lancet Child Adolesc Health* 2021, 5(7):491-500.
24. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K et al: Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine* 2018, 378(7):625-635.
25. Crawford TO, Swoboda KJ, De Vivo DC, Bertini E, Hwu WL, Finkel RS, Kirschner J, Kuntz NL, Nazario AN, Parsons JA et al: Continued benefit of nusinersen initiated in the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: 5-year update of the NURTURE study. *Muscle Nerve* 2023, 68(2):157-170.
26. Günther R, Wurster CD, Brakemeier S, Osmanovic A, Schreiber-Katz O, Petri S, Uzelac Z, Hiebeler M, Thiele S, Walter MC et al: Long-term efficacy and safety of nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a prospective European multinational observational study. *Lancet Reg Health Eur* 2024, 39:100862.
27. Oskoui M, Day JW, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Saito K, Vuillerot C, Baranello G, Goemans N, Kirschner J et al: Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA). *Journal of neurology* 2023, 270(5):2531-2546.
28. Chiriboga CA, Bruno C, Duong T, Fischer D, Mercuri E, Kirschner J, Kostera-Pruszczyk A, Jaber B, Gorni K, Kletzl H et al: JEWELFISH: 24-month results from an open-label study in non-treatment-naïve patients with SMA receiving treatment with risdiplam. *Journal of neurology* 2024.
29. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, Mercuri E, Rose K, El-Khairi M, Gerber M et al: Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine* 2021, 384(10):915-923.
30. Finkel RS, Al-Muhaizea M, Farrar MA, Nelson L, Prufer A, Servais L, Wang Y, Zanoteli E, Palfreeman L, El-Khairi M et al: RAINBOWFISH: A Study of Risdiplam in Newborns with Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) (4281). *Neurology* 2021, 96(15 Supplement):4281.
35. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, McMillan HJ, Finkel RS, Swoboda KJ, Kwon JM et al: Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med* 2022, 28(7):1390-1397.
36. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, McMillan HJ, Finkel RS, Swoboda KJ, Kwon JM et al: Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med* 2022, 28(7):1381-1389.
51. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, Stahl K, Pechmann A, Lochmüller H, Kirschner J et al: Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study. *J Neuromuscul Dis* 2019, 6(4):453-465.
52. Coratti G, Cutrona C, Pera MC, Bovis F, Ponzano M, Chieppa F, Antonaci L, Sansone V, Finkel R, Pane M et al: Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2021, 16(1):430.
53. Mercuri E, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, De Waele L, Goemans N, Kirschner J, Masson R, Mazzone ES, Pechmann A, Pera MC et al: Risdiplam in types 2 and 3 spinal muscular atrophy: A randomised, placebo-controlled, dose-finding trial followed by 24 months of treatment. *Eur J Neurol* 2022.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2025)
am 12.03.2025

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees
2	(spinal AND (muscular OR muscle*) AND atroph*):ti,ab,kw
3	(Werdnig AND Hoffman*):ti,ab,kw
4	(Kugelberg AND Welander):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present
7	#6 with Cochrane Library publication date from Mar 2023 to present

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 12.03.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

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

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Muscular Atrophy, Spinal[mh]
2	spinal[tiab] AND (muscular[tiab] OR muscle*[tiab]) AND atroph*[tiab]
3	Werdnig[tiab] AND Hoffman*[tiab]
4	Kugelberg[tiab] AND Welander[tiab]
5	"Muscular Atrophy"[Mesh:NoExp]
6	"Muscular Disorders, Atrophic"[Mesh:NoExp]
7	(infan*[tiab] OR child*[tiab] OR juvenile[tiab] OR pediater*[tiab] OR paediatric*[tiab] OR intermediate[tiab] OR inherited[tiab]) AND (muscular[tiab] OR muscle*[tiab]) AND atroph*[tiab]
8	"Motor Neuron Disease"[Mesh:NoExp]
9	(motor neuron*[tiab] OR motoneuron*[tiab] OR moto neuron*[tiab] OR motoneuron*[tiab]) AND (disease*[tiab] OR disorder*[tiab])
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
12	(#11) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

#	Suchschritt
13	(#12) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
14	#1 OR #2 OR #3 OR #4
15	(#14) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
16	(#15) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
17	(#16) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
18	(#17) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
19	(#18) NOT (#13)
20	(#19) AND ("2023/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
21	#19 NOT #20

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 14.03.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- 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. **Chen B, Gong Y, Zhou T.** The Impact of nusinersen and risdiplam on motor function for spinal muscular atrophy type 2 and 3: a meta-analysis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2024;34(8):948-955.
2. **Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP).** Diagnostik und Therapie der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie im Kindes- und Erwachsenenalter; S2k-Leitlinie, Langfassung, V2.1 [online]. AWMF-Registernummer 022-030. Stand: 12.2024, veröffentlicht 02.2025. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2024. [Zugriff: 14.03.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/022-030I_S2k_Diagnostik-Therapie-5q-assoziierte-spinale-Muskelatrophie-Kinder-Erwachsene_2025-02_1.pdf.
3. **Qiao Y, Chi Y, Gu J, Ma Y.** Safety and efficacy of nusinersen and risdiplam for spinal muscular atrophy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain Sci* 2023;13(10):1419.

-
- [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 Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-054

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	19. März 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Therapie der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen bei Patienten ab einem Alter von 6 Monaten
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Krankheit SMA Für das Survival Motor Neuron 2 (SMN2) Gen sind derzeit zur krankheitsspezifischen Behandlung die drei Wirkstoffe Nusinersen, Onasemnogen-Abepravovec und Risdiplam zugelassen. Die SMA wird in fünf Subtypen unterteilt (1–3): • Typ 0 ist die schwerste Form mit pränatalem Beginn und schwerwiegenden Atemproblemen nach der Geburt. Kommt sehr selten vor. • Typ 1 (Werdnig-Hoffmann-Krankheit) ist eine schwere Form mit Beginn vor dem sechsten Monat und der Unfähigkeit, ohne Hilfe zu sitzen. Die Betroffenen sterben unbehandelt im ersten oder zweiten Lebensjahr. • Typ 2 (Dubowitz-Krankheit) ist eine intermediäre Form mit Beginn ab dem 6. Monat bis zum 18. Monat und der Fähigkeit, ohne Hilfe zu sitzen, aber nicht zu stehen oder zu gehen. • Typ 3 (M. Kugelberg-Welander) ist eine leichtere Form mit Beginn der Symptome nach dem 18. Monat und der Fähigkeit, ohne Hilfe zu stehen und zu gehen. • Typ 4 ist die mildeste Form mit Beginn nach dem 30. Lebensjahr; er ist selten und klinisch nicht gut definiert. Wesentlich sind vor allem Typ 1, und Typ 2 bis Typ 3. Die Typen sind nicht streng getrennt, sondern spiegeln ein Kontinuum der Schwere der Krankheit wider. Bei der SMA kommt es zum Untergang von funktionstüchtigem Muskelgewebe, das in Bindegewebe umgebaut wird. Jede krankheitsspezifische Therapie, die den Muskel vor dem Untergang bewahrt, muss vor der Zerstörung des Muskels beginnen. Bei der pränatalen Form der Erkrankung (Typ 0) kommt jede postnatale Therapie zu spät, sodass diese Betroffenen kaum zu behandeln

sind. Das gilt auch, wenn die SMA bei diesen Patienten mittels Neugeborenen-Screening diagnostiziert wird.

Krankheitsspezifische Therapien

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. Der Wirkstoff wurde in Europa am 30.05.2017 durch die EMA zugelassen und wird intrathekal verabreicht. Nusinersen (Spinraza™ 12 mg Injektionslösung) ist zugelassen zur Behandlung der 5q-assoziierten SMA (alle Formen) (4). Die empfohlene Dosis beträgt 12 mg (5 ml) pro Anwendung. Die Behandlung mit Nusinersen sollte so früh wie möglich nach der Diagnose mit vier Aufsättigungsdosen an Tag 0, 14, 28 und 63 begonnen werden. Anschließend wird alle vier Monate eine Erhaltungsdosis verabreicht.

Da Nusinersen aufwändig intrathekal verabreicht werden muss und heute mit Onasemnogen-Abeparvovec (einmalige intravenöse Gabe) und Risdiplam (tägliche orale Gabe) alternative Therapien mit einfacherer Applikation zur Verfügung stehen, werden nur noch wenige neudiagnostizierte Patienten mit diesem Wirkstoff behandelt.

Onasemnogen-Abeparvovec ist als Gentherapeutikum mit einem AAV-9 Vektor, das das humane Survival-Motoneuron (SMN)-Protein exprimiert, seit dem 18.05.2020 in Europa zugelassen. Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma® 2×10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung) ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit 5q-assoziiierter SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA oder von Patienten mit 5q-assoziiierter SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis zu drei Kopien des *SMN2*-Gens (5). Das Gentherapeutikum wird einmalig intravenös appliziert in einer Dosis, die abhängig vom Körpergewicht der Betroffenen ist ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg Onasemnogen-Abeparvovec).

Onasemnogen-Abeparvovec ist das Mittel der Wahl, wenn nach Diagnose mittels Neugeborenen-Screening die Muskelfunktion noch erhalten ist und die Indikation für diesen Wirkstoff gegeben ist.

Risdiplam ist als oral wirksamer Spleiß-Modifikator des Survival of Motor Neuron 2 (*SMN2*) Gens, das ein dem *SMN1*-Genprodukt ähnliches Protein bildet, seit dem 26.03.2021 in Europa zugelassen. Risdiplam (Evrysdi® 0,75 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen) ist zugelassen zur 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 (6). Die empfohlene einmal tägliche Dosis ist vom Körpergewicht der Betroffenen abhängig und beträgt bei einem Alter von < 2 Monate 0,15 mg/kg, bei 2 Monaten bis < 2 Jahre 0,20 mg/kg, bei ≥ 2 Jahre (< 20 kg) 0,25 mg/kg und bei ≥ 2 Jahre (≥ 20 kg) 5 mg.

Risdiplam ist eine neue Alternative zur Behandlung der SMA, wenn eine Gentherapie bei Typ 1 nicht infrage kommt. Bei späterem Auftreten der SMA und fehlender Indikation zur Gentherapie ist dieser Wirkstoff heute Mittel der Wahl.

Idealerweise ist eine SMA, die im Neugeborenen-Screening entdeckt wird, im Alter von 6 Monaten schon mittels Gentherapie mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt. Diese frühe Behandlung ist notwendig, da die Behandlungsergebnisse bei präsymptomatischen Betroffenen deutlich besser sind als bei Auftreten von Symptomen (7).

Wenn man die SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen bei Patienten ab einem Alter von 6 Monaten isoliert betrachtet, sind es spät entdeckte SMA-Typ-1-Patienten meist mit schon hoher Symptomlast oder neu diagnostizierte SMA-Typ-2-Patienten. Bei der Therapiewahl muss grundsätzlich klar sein, dass die krankheitsspezifische Therapie nicht in der Lage ist, geschädigtes

Muskelgewebe zu ersetzen, sondern nur eine Verschlechterung mehr oder weniger abzumildern. Wenn die Muskelfunktion noch gut ist, kann die Gentherapie mit Onasemnogen-Apoparvovec eine mögliche Therapiealternative sein, aber bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter oder mit einem Körpergewicht von über 13,5 kg ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Onasemnogen-Apoparvovec nicht erwiesen (5). So werden heute Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit spät diagnostizierter SMA nach dem 6. Lebensmonat meist mit Risdiplam behandelt, aber es gibt wenig Langzeitdaten.

Wirksamkeit und Behandlungserfolge der krankheitsspezifischen Therapien

Nusinersen

„Langzeitdaten“ zur Wirksamkeit von Nusinersen sind aus dem krankheitsspezifischen SMARTCARE-Register publiziert. Die Wirksamkeit von Nusinersen liegt in einer Stabilisierung des Krankheitsverlaufs und einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Gehstrecke sowohl bei SMA-Patienten im Kindes- als auch im Erwachsenenalter (8). Von 231 gehfähigen Patienten im Beobachtungszeitraum von drei Jahren zeigten 31 Kinder (27,2 %) und 31 Erwachsene (26,5 %) eine klinisch bedeutsame Verbesserung von ≥ 30 m im 6-Minuten-Gehtest. Im Gegensatz dazu zeigten nur fünf Erwachsene (7,7 %) einen Rückgang der Gehstrecke ≥ 30 m, und zwei Kinder (1,8 %) verloren unter der Behandlung mit Nusinersen die Fähigkeit, ohne Hilfe zu gehen (8). Die standardisiert erhobenen Messwerte der motorischen Leitung nach Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) und Revised Upper Limb Module (RULM) verbesserten sich bei Kindern und blieben bei Erwachsenen stabil.

Auch aus dem SMARTCARE-Register wurden die Ergebnisse und der Verlauf von 256 nicht gehfähigen, pädiatrischen Patienten mit SMA publiziert (9). Die motorische Funktion der oberen Extremitäten verbesserte Verbesserungen bei RULM und 24,6 % bei HFMSE. Nur 8,6 % der Patienten erreichten einen neuen motorischen Meilenstein, während keine motorischen Meilensteine verloren gingen. Nur 4,3 % der Patienten zeigten eine klinisch bedeutsame Verschlechterung bei HFMSE und 1,2 % bei RULM.

Auch aus dem SMARTCARE-Register wurden die Ergebnisse und der Verlauf bis zu 38 Monate von 143 Patienten mit früh einsetzender SMA publiziert, die zu Beginn der Behandlung älter als zwei Jahre waren (10). Die motorischen Funktionen, ermittelt mit dem Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND), verbesserte sich auch bei den älteren Kindern. So erlangten 24,5 % der Kinder die Fähigkeit, selbstständig zu sitzen. Die Verbesserungen wurden vor allem in den ersten 14 Monate der Behandlung deutlich. Der Bedarf an intermittierender Beatmungsunterstützung und Sondenernährung nahm aber trotz der Behandlung mit Nusinersen zu. Deswegen ist die Überwachung und Behandlung der Bulbär- und Atemfunktion eine wichtige Aufgabe in der Betreuung von Kindern mit SMA unter Behandlung mit Nusinersen.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie von mit Nusinersen behandelten erwachsenen Patienten mit SMA aus Deutschland, der Schweiz und Österreich von Juli 2017 bis Mai 2022 wurden die motorischen Fähigkeiten mittels HFMSE und RULM sowie der 6-Minuten-Gehtests (6 MWT) zu Studienbeginn und 14, 26 und 38 Monate nach Behandlungsbeginn erfasst (11). Von ursprünglich 389 Patienten wurden 237 Patienten analysiert. Im Vergleich zum Studienbeginn verbesserte sich die motorische Leistung (≥ 3 Punkte) im HFMSE-Score bei 68 Patienten (29 %) nach 14 Monaten, bei 49 Patienten (29 %) nach 26 Monaten und bei 36 Patienten (30 %) nach 38 Monaten. Nur 28 Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung nach 14 Monaten behielten diese für mehr als 38 Monate Behandlung bei. Im Vergleich zum Ausgangswert wurde eine Verschlechterung der motorischen Funktion (< 0 Punkte) bei 47 Patienten (20 %) 14 Monate, bei 49 Patienten (29 %) 26 Monate und bei 34 Patienten (28 %) 38 Monate nach der Behandlung mit Nusinersen festgestellt. Eine klinisch bedeutsame Verschlechterung (≥ 3 Punkte oder mehr) trat

nach 14 Monaten bei 19 dieser Patienten (8 %) auf, nach 26 Monaten bei 25 (15 %) und nach 38 Monaten bei 16 (13 %).

Onasemnogen-Abeparvovec

In einer Beobachtungsstudie von 29 spezialisierten neuromuskulären Zentren aus Deutschland, Österreich und der Schweiz wurden auf Grundlage der Register SMARtCARE und Swiss-Reg-NMD mit einem standardisierten Datensatz die Wirksamkeit der Gentherapie mit Onasemnogen-Abeparvovec analysiert (7). Es waren 343 Betroffene mit SMA (46 % männlich, 54 % weiblich), die Onasemnogen-Abeparvovec bei einem mittleren Alter von 14,0 Monaten (Bereich 0–90, IQR 20,0 Monate) erhielten. Davon wurden 117 Säuglinge über das Neugeborenencreening diagnostiziert und 15 über eine positive Familienanamnese. Von diesen entwickelten 30 im ersten Lebensmonat Symptome. Zum Zeitpunkt der Behandlung wurden 79 von 343 Kindern (23 %) als präsymptomatisch (asymptomatisch) eingestuft. Vor der Gentherapie hatten 154 (44,0 %) Nusinersen erhalten, 16 (4,6 %) Risdiplam und zwei Patienten (0,6 %) beide Medikamente. Nach der Gentherapie erhielten zwei Patienten zusätzlich auch Risdiplam. Die Nachbeobachtungszeit betrug bis zu 43 Monate (Mittelwert 13,8; IQR 17,0 Monate), bei 169 Patienten (49,2 %) betrug sie ≥ 24 Monate (7).

Selbstständig Sitzen konnten 217 Betroffene (63,3 %) im Alter von durchschnittlich 18 Monaten (Bereich 5–66; IQR 12,0 Monate). Drei Patienten verloren nach der Gentherapie die Fähigkeit zu sitzen. Kinder, die im Alter von weniger als sechs Wochen behandelt wurden, konnten im Alter von durchschnittlich elf Monaten frei sitzen. Ein späterer Beginn der Behandlung war mit späterem Sitzen assoziiert. Von den Kindern, die präsymptomatisch behandelt wurden, konnten 43 % die vorgegebene normale Entwicklung für freies Sitzen erreichen. Wenn bei Gentherapie Symptome der SMA vorhanden waren, erreichten nur 8 % ein freies Sitzen.

Nur 82 Patienten (23,9 %) konnten im Alter von durchschnittlich 23 Monaten (Bereich 10–59; IQR 16,8 Monate) **frei Stehen**. Kein Patient verlor diese Fähigkeit nach Gentherapie. Patienten mit drei *SMN2*-Kopien erreichten 3,9-mal häufiger freies Stehen als Patienten mit zwei *SMN2*-Kopien. 78 % der präsymptomatisch behandelten Kinder konnten innerhalb der altersgerechten Zeit frei Stehen, bei den symptomatisch behandelten Kindern waren es nur bei 5 %.

Nur 59 Patienten (17,2 %) erreichten **freies Gehen** im Alter von durchschnittlich 23 Monaten (Bereich 10–64; IQR 14,1 Monate). Ein Patient verlor diese Fähigkeit nach Gentherapie. Patienten mit drei *SMN2*-Kopien erreichten 4,2-mal häufiger freies Gehen als Patienten mit zwei *SMN2*-Kopien. Bei Kindern, die präsymptomatisch behandelt wurden, gelang es 74 % innerhalb der altersgerechten Zeit, frei zu gehen, aber nur 5 % der symptomatisch behandelten Kinder.

Vor Gentherapie wurden 64 Patienten (18,7 %) entweder nicht-invasiv (n = 60) oder invasiv (n = 4) beatmet (Alter im Median 15 Monaten (Bereich 0–94 Monate; IQR 27,5 Monate). Während des Beobachtungszeitraums mussten 11 von 279 Patienten (3,9 %) nach Gentherapie beatmet werden, aber 14 der 64 zuvor beatmeten Patienten (21,9 %) konnten davon entwöhnt werden.

Das mediane Alter, in dem die Patienten eine **Ernährungsunterstützung** erhielten, betrug 19 Monate (Bereich 0–106 Monate; IQR 30 Monate). Vor der Gentherapie erhielten 53 Patienten (15,5 %) eine künstliche Ernährung mit einer Ernährungssonde oder einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie. Von diesen wurden 23 (43,4 %) teilweise und 30 (56,6 %) ausschließlich über eine Sonde ernährt. Innerhalb des Beobachtungszeitraums mussten 7 von 290 Patienten (2,4 %) ohne vorherige Ernährungsunterstützung mit der Sondenernährung beginnen, während bei 3 von den 53 Patienten (5,7 %), die vor der Gentherapie eine künstliche Ernährung benötigten, diese abgesetzt werden konnte.

Risdiplam

Für Risdiplam fehlen noch Langzeitdaten zur Wirksamkeit. In einer systematischen Übersichtsarbeit mit elf Studien wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Risdiplam auf die motorische und respiratorische Funktion bei SMA untersucht (12). Nach zwölfmonatiger Behandlung erreichten 57 % der Teilnehmer mit SMA Typ 1 einen CHOP-INTEND-Score von ≥ 40 Punkten, und mehr als die Hälfte konnte oral Nahrung aufnehmen und hatte Kopfkontrolle. Bei SMA Typ 2 und 3 verbesserten sich die motorischen Tests (32-Punkte-Motor Function Measure, RULM und HFMSE). Die Wirksamkeit auf die Atemfunktion bei SMA Typ 2 und 3 war nicht konsistent. Bei Patienten im präsymptomatischen Stadium oder im Frühstadium schien die Wirksamkeit besser, aber dies ist noch nicht bewiesen. Zunehmend wird die Therapie von Nusinersen auf Risdiplam umgestellt (13).

Querschnittsuntersuchung

Daten aus einer Querschnittsbeobachtungsstudie über die Behandlung von Patienten mit genetisch bestätigter SMA wurden aus dem bundesweites SMA-Patientenregister innerhalb des TREAT-NMD-Netzwerks berichtet (www.sma-register.de) (14, 15). Die Studienkohorte bestand aus 107 Patienten mit SMA, davon 24 Kinder und Jugendliche (mittleres Alter SMA 1: 7,4 Jahre; SMA Typ 2 und 3: 11 Jahre). Nicht Sitzen konnten 4 Kinder und 7 Erwachsene, nur Sitzen konnten 13 Kinder und 56 Erwachsenen und Laufen konnten 7 Kinder und 20 Erwachsene.

Von den 107 Betroffenen wurden 59 (55 %) mit Nusinersen, 24 (22 %) mit Risdiplam und 24 (22 %) nicht mit krankheitsspezifischen Medikamenten behandelt. Alle Kinder mit SMA Typ 1 konnten sitzen und 27 % der Kinder mit SMA Typ 2 konnten stehen oder gehen. Bei Erwachsenen mit nachlassender Muskelleistung der unteren Extremitäten und Auftreten einer Skoliose wurde zunehmend mit Risdiplam behandelt. Nichtmedikamentöse Therapien wie Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie wurden seltener eingesetzt als die Behandlungsrichtlinien empfehlen. Damit gibt es Mängel in der Rehabilitation von Patienten mit SMA.

Daten über die Lebensqualität und damit auch über den Therapiebedarf werden in einer anderen Studie mit dieser Kohorte gezeigt (15). So füllten 82 Erwachsene mit SMA (mittleres Alter 42 Jahre, 51 % weiblich) einen Studienfragebogen mit drei verschiedenen Bögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus. Erwachsene mit SMA erleiden in einer Vielzahl von Gesundheitsdimensionen erhebliche Beeinträchtigungen, insbesondere der Mobilität, der Geschicklichkeit, durch Schmerzen und des emotionalen Wohlbefindens. In der Gruppe der Nicht-Sitzer (60 % mit SMA Typ 2) wurde berichtet, dass sie erhebliche Probleme mit Schmerzen, Angstzuständen und Depressionen aufwiesen.

Fazit der krankheitsspezifischen Therapien

Die Gentherapie mit Onasemnogen-Abeparvovec wird als einmalige intravenöse Infusion verabreicht und wird bei kleinen Säuglingen unter sechs bis acht Wochen deutlich besser vertragen als beim späterem Therapiebeginn. In der Regel sollten die Kinder mit SMA Typ 1 in den ersten 6 Monaten ihres Lebens mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt werden, obwohl die Gentherapie bei Kindern unter 2 Jahren und unter 13,5 kg Körpergewicht zugelassen ist (Warnhinweis über fehlende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern > 2 Jahre und einem Gewicht $> 13,5$ kg) (2, 5).

Die Behandlung mit Nusinersen war lange Zeit der Therapiestandard, wird aber heute nur noch selten eingesetzt, da die intrathekale Gabe des Wirkstoffs durch die orale Gabe von Risdiplam nahezu komplett ersetzt wurde. Nur noch Patienten, die unter Nusinersen einen guten Therapieerfolg haben, werden mit dem Wirkstoff weiter behandelt. Mitunter wird heute Risdiplam bei Diagnosestellung zur Überbrückung vor der Gentherapie mit Onasemnogen-Abeparvovec eingesetzt (2, 16). Da es keine überzeugenden Belege für die Überlegenheit der Kombination zweier krankheitsmodifizierender Behandlungen (z. B. Gentherapie und Nusinersen oder

Gentherapie und Risdiplam) gibt, werden Kombinationstherapien derzeit nicht empfohlen (16) und es gibt bisher keine kontrollierten Daten zu Kombinationstherapien (2).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die für die SMA krankheitsspezifischen Behandlungen nur wirksam sind, wenn noch ausreichend funktionstüchtiges Muskelgewebe vorhanden ist. Das bedeutet, dass präsymptomatisch behandelte Patienten deutlich mehr von der Behandlung profitieren als jene, bei denen klinische Symptome der SMA festgestellt werden, und unterstreicht die Wichtigkeit des Neugeborenen Screenings (2).

Patienten mit SMA werden sowohl nach Gentherapie mit Onasemnogen-Abeparvovec als auch unter krankheitsspezifischer Behandlung mit Nusinersen und Risdiplam engmaschig (zunächst meist in dreimonatigen Abständen, später halbjährig) im Behandlungszentrum untersucht. Sie erhalten bei Auftreten von Symptomen eine oft aufwändige symptomatische Therapie, die trotz der verbesserten Überlebenschancen und besserer motorischer Entwicklung essentiell ist (2). Häufiger tritt in den ersten Lebensjahren auch eine behandlungsbedürftige Skoliose auf. Das Risiko für Wirbelsäulendeformationen muss überwacht werden und ggf. die Wirbelsäule durch medizinische Orthesen stabilisiert werden (2, 17).

Symptomatische Patienten mit SMA Typ 2 und 3 erhalten heute eine krankheitsspezifische Therapie mit Risdiplam und benötigen die supportive Therapie. Diese ist abhängig vom aktuellen Zustand der Muskelfunktion des Patienten und damit vom Stadium der Krankheit und der Langzeitwirksamkeit der krankheitsspezifischen Therapien. Die supportiven Therapien müssen dem Krankheitsverlauf angepasst werden.

Supportive (symptomatische) Therapie

Die Behandlung der SMA erfolgt in einem multidisziplinären Team, auch wenn die Patienten die neuen krankheitsspezifischen medikamentösen Therapien erhalten haben. Diese umfassende Betreuung ist notwendig, da die krankheitsspezifische Therapie oft nicht ausreichend wirkt und Symptome frühzeitig adäquat behandelt werden muss. Dies gilt auch für die psychosoziale Betreuung. Vor der Behandlungsmöglichkeit mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten war die supportive Therapie (best supportive care) das einzige Behandlungsziel und hierfür wurden Standards festgelegt (2, 18, 19). Auch heute sind diese Kriterien bei Patienten, die mit krankheitsspezifischen Medikamenten behandelt werden, gültig, wenn die Therapie nicht ausreichend wirksam ist.

Rehabilitation und orthopädische Behandlung

Da durch die Muskelschwäche Kontrakturen und eine Wirbelsäulenverkrümmung entstehen, ist das Risiko für Schmerzen, Verminderung der Knochendichte und Frakturen gegeben. Die aktive und passive Beweglichkeit der Gelenke, der Kraftentfaltung und die Funktionalität der Muskeln muss durch Übungen (Physiotherapie) möglichst lange erhalten bleiben. Dazu müssen ggf. Orthesen angelegt werden. Die Rehabilitation und orthopädische Behandlung unterscheiden sich nach der Mobilität des Patienten (Bettlägerigkeit, Sitzen, Stehen). 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.

Orthopädische Operationen sind bei sitzfähigen Patienten indiziert, wenn dadurch das Sitzen erleichtert wird. Eine Verbesserung der Lungenfunktion durch eine Operation der Skoliose wird sehr kontrovers diskutiert; wahrscheinlich hat die Wirbelsäulenoperation keine Wirkung hinsichtlich einer Verbesserung oder Stabilisierung der Lungenfunktion. Durch Kontrakturen kommt es zur Subluxation des Hüftgelenks; hier kann die orthopädische Chirurgie den Hüftkopf wieder in die Gelenkpfanne verlagern (2, 20).

Gastrointestinales System (Ernährungsproblematik)

Bei zunehmender Muskelschwäche fehlt mitunter die Kraft zur Nahrungsaufnahme (Essen und Trinken) und das Schlucken kann gestört sein. Dann wird eine Sondenernährung eingeleitet oder eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)-Sonde angelegt, um den täglichen Flüssigkeits- und Kalorienbedarf zu decken. Eine hohe Atemarbeit benötigt eine zusätzliche Kalorienzufuhr (2).

Respiratorisches System (Ateminsuffizienz)

Bei fortschreitender Symptomatik der SMA droht eine Ateminsuffizienz. Die wichtigste Maßnahme ist dann die Prävention bzw. Prophylaxe von Infektionen. Dazu gehört die generelle Impfprophylaxe auch gegen Influenza und SARS-CoV-2. Bei Atemwegsinfektionen wird man sich früher als sonst üblich für eine antibiotische Therapie entscheiden. Sollte die Atemarbeit nicht mehr ausreichen und die Sauerstoffkonzentration im Blut, gemessen mit der Pulsoxymetrie, abfallen, ist eine Sauerstofftherapie, zu Beginn oft nur nachts, indiziert. Bei Anstieg des Kohlendioxidpartialdruckes ($p\text{CO}_2$) kommt eine nicht-invasive Atemhilfe (Nicht-invasive Ventilation – NIV-Beatmung) zur Anwendung (Beatmung über eine Maske). Reicht diese nicht aus, ist eine invasive maschinelle Heimbeatmung möglich. Während die Verbesserung des Gasaustausches bei Hypoventilation durch nicht-invasive Beatmung heute als ein patientenrelevantes Therapieziel angesehen wird, wird eine maschinelle Beatmung bei bettlägerigen Betroffenen mit fortgeschrittener Ateminsuffizienz kontrovers diskutiert.

Da die Patienten bei fortschreitender Erkrankung ihren Speichel nicht ausreichend schlucken und auch das Sekret im Bronchialsystem nicht ausreichend mobilisieren können, wird mit Hilfe spezieller Physiotherapie geholfen, aber auch mit apparativen Sekretlösern bzw. Hustenhilfen (2, 21).

Die Entscheidung, ob eine Intubation oder auch eine Tracheotomie vorgenommen werden soll, muss idealerweise zuvor im Rahmen eines Behandlungsplans (advanced care planning, Notfallplan) getroffen werden, da diese Therapiemaßnahme früher bei bettlägerigen Kindern mit SMA Typ 1 die Lebensqualität nicht verbessert und auch das Überleben nicht langfristig verlängert hat (2, 22, 23). Bei zunehmender Atemnot ist die Gabe von Morphin hilfreich, da es die Atemnot eindeutig lindert. Oral verabreichtes Morphin wird in geringerer Dosierung (z. B. 30 % der üblichen analgetischen Dosis) begonnen und nach Wirkung dosiert und bei Bedarf gesteigert. Auch retardierte Morphinpräparate kommen zum Einsatz. Verursacht Morphin eine Verstopfung, muss diese behandelt werden.

Psychosoziale Betreuung und palliative Therapie

Falls die krankheitsspezifische Therapie nicht wirksam ist und die Krankheit fortschreitet, ist sie lebenslimitierend und für die Betroffenen und ihre Familien eine große Belastung. Sie erfordert psychologische Unterstützung und Angebote für die Familie, mit diesem Schicksal fertig zu werden. Dies ist heute vor allem bei den schweren Verlaufsformen wie SMA Typ 1 durch die Einführung krankheitsspezifischer Therapie einfacher, führt aber vor allem bei symptomatischen Patienten nicht selten zu einer viel zu hohen Erwartungshaltung. Die medikamentöse Therapie wird nicht in der Lage sein, das durch die Krankheit zerstörte Muskelgewebe wiederaufzubauen. Deswegen ist bei SMA die Frühdiagnose durch Neugeborenencreening und die präsymptomatische Therapie entscheidend.

Es muss klar sein, und das zeigt die heutige Praxis, dass die Behandlung mit den krankheitsmodifizierenden Pharmaka nicht bei allen Patienten greift oder nur partiell wirksam ist und weiter eine intensive und aufwändige symptomatische Therapie zusätzlich erforderlich ist. Das multiprofessionelle Behandlungsteam sollte bei der Versorgung von Patienten mit SMA immer das Therapieziel in Blick haben, sowie potenzielle Konfliktsituationen. Deshalb sind intensive

Gespräche notwendig wie auch die vorausschauende Planung von möglichen Notfallsituationen. Bei schwer beeinträchtigten Kindern mit SMA, deren Muskelkraft dauerhaft geschädigt ist, sollte mit den Eltern vorab geklärt werden, wie in Notfallsituationen (Infektion mit der Notwendigkeit der Beatmung) umgegangen werden soll (advanced care planning, Notfallplan). Bei palliativ betreuten Kindern, Jugendlichen, aber auch Erwachsenen ist das heute Standard, indem eine spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV) angeboten wird und ein ambulantes Palliativcare-Team in die Versorgung miteingebunden wird.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Regelhaft berücksichtigt werden muss bei Therapiebeginn die Ausprägung der Symptome der SMA. Der Behandlungserfolg ist abhängig vom Stadium der schon zerstörten Muskulatur. Die krankheitsspezifische Therapie ist nicht in der Lage geschädigte und atrophierte Nerv-Muskel-Einheiten wieder funktionstüchtig zu machen. Die Therapie verhindert nur das Fortschreiten der Krankheit und ist wirksamer, wenn sie vor oder zu Beginn der Krankheitssymptome begonnen wird. Ein Teil der kleinen Säuglinge, die präsymptomatisch und nach Diagnosestellung über das Neugeborenencreening mit Onasemnogen-Abepravovec behandelt werden, entwickeln sich derzeit normal und es bleibt abzuwarten, ob dies so bleibt.

Für den größten Teil der Patienten mit SMA bleiben motorische Behinderungen in unterschiedlichem Ausmaß bestehen oder verstärken sich. Deswegen ist eine supportive Therapie weiterhin notwendig. Sie 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 und zur Verordnung von Hilfs- und Heilmitteln.

Referenzliste:

1. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. Muscle Nerve 2015; 51(2):157–67. doi: 10.1002/mus.24497.
2. Gesellschaft für Neuropädiatrie Diagnostik und Therapie der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie im Kindes- und Erwachsenenalter. AWMF-Registernummer: 022/030; Version 2.1; Dezember 2024. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/022-030.html>.
3. Ramdas S, Oskoui M, Servais L. Treatment Options in Spinal Muscular Atrophy: A Pragmatic Approach for Clinicians. Drugs 2024; 84:747–62. doi: 10.1007/s40265-024-02051-2.
4. Biogen Netherlands B.V. Fachinformation „Spinraza™ 12 mg Injektionslösung“; Mai 2024.
5. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation „Zolgensma® 2 × 10¹³ Vektorgenome/ml Infusionslösung“; Dezember 2024.
6. Roche Pharma AG. Fachinformation „Evrysdi® 0,75 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen“; Juli 2024.

7. Weiß C, Ziegler A, Becker L-L, Johannsen J, Brennenstuhl H, Schreiber G et al. Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2022; 6(1):17–27. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00287-X.
8. Pechmann A, Behrens M, Dörnbrack K, Tassoni A, Wenzel F, Stein S et al. Improvements in Walking Distance during Nusinersen Treatment - A Prospective 3-year SMARTCARE Registry Study. *J Neuromuscul Dis* 2023; 10(1):29–40. doi: 10.3233/JND-221600.
9. Pechmann A, Behrens M, Dörnbrack K, Tassoni A, Wenzel F, Stein S et al. Improved upper limb function in non-ambulant children with SMA type 2 and 3 during nusinersen treatment: a prospective 3-years SMARTCARE registry study. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1):384. doi: 10.1186/s13023-022-02547-8.
10. Pechmann A, Behrens M, Dörnbrack K, Tassoni A, Stein S, Vogt S et al. Effect of nusinersen on motor, respiratory and bulbar function in early-onset spinal muscular atrophy. *Brain* 2023; 146(2):668–77. doi: 10.1093/brain/awac252.
11. Günther R, Wurster CD, Brakemeier S, Osmanovic A, Schreiber-Katz O, Petri S et al. Long-term efficacy and safety of nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a prospective European multinational observational study. *Lancet Reg Health Eur* 2024; 39:100862. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100862.
12. Pascual-Morena C, Martínez-Vizcaíno V, Cervero-Redondo I, Martínez-García I, Moreno-Herráiz N, Álvarez-Bueno C et al. Efficacy of risdiplam in spinal muscular atrophy: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2024; 44(1):97–105. doi: 10.1002/phar.2866.
13. Bekircan-Kurt CE, Subramanian S, Chagat S, Mackenzie SJ, Iammarino M, Reash N et al. Transitioning From Nusinersen to Risdiplam for Spinal Muscular Atrophy in Clinical Practice: A Single-Center Experience. *Muscle Nerve* 2025; 71(3):414–21. doi: 10.1002/mus.28329.
14. Leibrock B, Landfeldt E, Hussong J, Huelle T, Mattheus H, Thiele S et al. Areas of improvement in the medical care of SMA: evidence from a nationwide patient registry in Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18(1):32. doi: 10.1186/s13023-023-02639-z.
15. Landfeldt E, Leibrock B, Hussong J, Thiele S, Walter MC, Moehler E et al. Health-related quality of life of adults with spinal muscular atrophy: insights from a nationwide patient registry in Germany. *Qual Life Res* 2024; 33(7):1949–59. doi: 10.1007/s11136-024-03665-5.
16. Kirschner J, Bernert G, Butoianu N, Waele L de, Fattal-Valevski A, Haberlova J et al. 2024 update: European consensus statement on gene therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2024; 51:73–8. doi: 10.1016/j.ejpn.2024.06.001.
17. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis* 2020; 7(1):1–13. doi: 10.3233/JND-190424.
18. Borell S, Pechmann A, Kirschner J, Spinale Muskelatrophie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015; 163(12):1293–304. doi: 10.1007/s00112-015-0004-8.
19. Roper H, Quinlivan R. Implementation of "the consensus statement for the standard of care in spinal muscular atrophy" when applied to infants with severe type 1 SMA in the UK. *Arch Dis Child* 2010; 95(10):845–9. doi: 10.1136/adc.2009.166512.
20. Haaker G, Fajak A. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. *Appl Clin Genet* 2013; 6(11):113–20. doi: 10.2147/TACG.S53615.

21. Fauroux B, Guillemot N, Aubertin G, Nathan N, Labit A, Clément A et al. Physiologic benefits of mechanical insufflation-exsufflation in children with neuromuscular diseases. *Chest* 2008; 133(1):161–8. doi: 10.1378/chest.07-1615.
22. Bach JR. The use of mechanical ventilation is appropriate in children with genetically proven spinal muscular atrophy type 1: the motion for. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9(1):45-50. doi: 10.1016/j.prrv.2007.11.003.
23. Ryan MM. The use of invasive ventilation is appropriate in children with genetically proven spinal muscular atrophy type 1: the motion against. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9(1):51-4; discussion 55-6. doi: 10.1016/j.prrv.2007.10.002.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-054

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Neuropädiatrie
Datum der Erstellung	16. März 2025

Indikation
Therapie der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen bei Patienten ab einem Alter von 6 Monaten
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Pädiatrische Patient:innen mit 5q-assoziiierter SMA erhalten ab dem 6. Lebensmonat eine symptomatische Therapie sowie eine spezifische Therapie mit Medikamenten, die eine erhöhte SMN-Proteinproduktion (SMN: survival motor neuron) bewirken. Die symptomatische Therapie umfasst -je nach Schweregrad der Symptome- Krankengymnastik, Ergotherapie, Logopädie, Ernährungstherapie, atemunterstützende Maßnahmen und eine orthopädische Versorgung incl. individuell angepasster Hilfsmittelversorgung (1,2). Für die medikamentöse Therapie stehen derzeit 3 Medikamente zur Verfügung: Die SMN2-Spleißmodifikatoren Nusinersen und Risdiplam sowie die Genadditionstherapie mit Onasemnogene abeparvovec. Dieser Behandlungsstandard aus symptomatischen und individuell ausgewählten, medikamentösen Therapien wird in Deutschland durch spezialisierte neuromuskuläre Zentren umgesetzt, die überwiegend an von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke zertifizierten Neuromuskulären Zentren (NMZ) lokalisiert und/oder Teil des SMArtCare-Netzwerks sind. Die Therapie erfolgt dabei nach den Leitlinien der AWMF (3).
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
In Deutschland sollen alle Kinder ihren Bedürfnissen entsprechend symptomatische Therapien erhalten. Je nach Anzahl der SMN2 Kopien, dem Gesundheitszustand, Begleiterkrankungen und Alter werden unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils der zugelassenen Arzneimittel und den Ergebnissen des Aufklärungsgesprächs mit den Angehörigen („shared decision making“) die Kinder mit einem der drei oben genannten Medikamente behandelt (3). Im Folgenden werden die Medikamente mit ihren wichtigsten Eigenschaften, die Einfluss auf die Auswahl des Arzneimittels haben, aufgeführt. Alle Medikamente haben in den entsprechenden Zulassungsstudien eine ähnliche Wirksamkeit gezeigt (4-7). Head to Head Vergleichsstudien existieren nicht. 1) Nusinersen

- Zulassung ohne Alters- und Gewichtsbeschränkung und *SMN2*-Kopienzahl.
- Wiederholte (lebenslange) Verabreichung mittels einer intrathekalen Injektion (vier Aufsättigungsdosen innerhalb der ersten zwei Monate, danach in 4-monatigen Intervallen).
- Für die Verabreichung kann eine systemische Analgosedierung notwendig sein.
- Die wiederholte intrathekale Applikation kann bei Patient:innen mit schwierigen anatomischen Verhältnisse eine technische Herausforderung sein, die u.U. eine bildgestützte Applikation oder alternative Applikationstechniken, (z.B. mit Port-Systemen, off-label)) notwendig machen (8-10)

2) Onasemnogene Apeparvovec

- Zulassung für Patient:innen mit einer biallelischen Mutation des *SMN1* Gens und einer klinischen Diagnose einer SMA1 unabhängig von der Kopienzahl des *SMN2* Gens, oder bei SMA-Patient:innen mit einer biallelischen Mutation des *SMN1* Gens und mit bis zu 3 *SMN2* Kopien unabhängig vom SMA Typ.
- In der europäischen Zulassung ist keine Beschränkung von Alter und/oder Gewicht festgelegt, allerdings orientiert sich die Patientenauswahl an den amerikanischen Zulassungsbedingungen (Applikation bis zum 2. Geburtstag). Dezierte Dosisempfehlungen für Patient:innen > 21 kg sind nicht vorhanden.
- Das Medikament wird einmalig intravenös appliziert.
- Das Vorhandensein von Antikörpern gegen den Adenoassoziiertenvirus9-Vektor (AAV9) ist eine Kontraindikation für die Therapie, daher ist vor Beginn der Therapie eine Bestimmung des AAV9-Antikörpertiters (< 1:50) erforderlich.
- Die Anwendung der Genadditionstherapie sollte in spezialisierten Behandlungszentren und unter strengen Sicherheitsauflagen und Verlaufsdokumentation erfolgen (11).

3) Risdiplam

- Zulassung für Patient:innen mit einer 5q assoziierten spinalen Muskelatrophie mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-, Typ 2- oder Typ 3-SMA oder mit bis zu vier Kopien des *SMN2*-Gens.
- Das Medikament wird täglich in Form einer Lösung oral und lebenslang eingenommen. Die Dosierung erfolgt bis zu einem Gewicht von 19,9 kg gewichtsabhängig. Ab 20 kg erfolgte keine Gewichtsanpassung mehr.

Es kann vorkommen, dass im Laufe der Behandlung eine medikamentöse Umstellung erfolgt. Dies kann bedingt sein durch Veränderungen der Laborparameter, der Entwicklung von Komorbiditäten oder aus Sicht der Behandler und/oder Patient:innen bzw. deren Erziehungsberechtigten mangelndem Ansprechen auf die initial eingesetzte Therapie. Bisher liegen keine strukturierten Daten bzgl. Sicherheit und Wirksamkeit zu der Kombination der verschiedenen Medikamente vor.

Referenzliste:

1. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner

- J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Qian Y, Sejersen T; SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018 Feb;28(2):103-115. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29290580.
2. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Qian Y, Sejersen T; SMA Care group. 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 Mar;28(3):197-207. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29305137.
3. Gesellschaft für Neuropädiatrie. Spinale Muskelatrophie (SMA), Diagnostik und Therapie. S1. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/022-030I_S1_Spinale-Muskelatrophie-SMA-Diagnostik-Therapie_2021-07_1.pdf. Zugriff am 16.03.2025
4. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. (2017) 377:1723–32. doi: 10.1056/NEJMoa1702752
5. 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. *N Engl J Med*. (2017) 377:1713–22. doi: 10.1056/NEJMoa1706198
6. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Będzzińska M, Rose K, Xiong H, Zanoteli E, Baranello G, Bruno C, Vlodavets D, Wang Y, El-Khairi M, Gerber M, Gorni K, Khwaja O, Kletzl H, Scalco RS, Fontoura P, Servais L; FIREFISH Working Group. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med*. 2021 Jul 29;385(5):427-435. doi: 10.1056/NEJMoa2102047. PMID: 34320287.
7. Masson R, Mazurkiewicz-Będzzińska M, Rose K, Servais L, Xiong H, Zanoteli E, Baranello G, Bruno C, Day JW, Deconinck N, Klein A, Mercuri E, Vlodavets D, Wang Y, Dodman A, El-Khairi M, Gorni K, Jaber B, Kletzl H, Gaki E, Fontoura P, Darras BT; FIREFISH Study Group. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial. *Lancet Neurol*. 2022 Dec;21(12):1110-1119. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00339-8. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36244364.
8. Flotats-Bastardas M, Hahn A, Schwartz O, Linsler S, Meyer S, Kolodziej M, Koehler C. Multicenter Experience with Nusinersen Application via an Intrathecal Port and Catheter System in Spinal Muscular Atrophy. *Neuropediatrics*. 2020 Dec;51(6):401-406. doi: 10.1055/s-0040-1715481. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33091940.
9. Johannsen J, Weiss D, Schlenker F, Groth M, Denecke J. Intrathecal Administration of Nusinersen in Pediatric SMA Patients with and without Spine Deformities: Experiences and Challenges over 3 Years in a Single Center. *Neuropediatrics*. 2021 Jun;52(3):179-185. doi: 10.1055/s-0040-1718916. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33276405.
10. Madan E, Carrié S, Donado C, Lobo K, Souris M, Laine R, Beers E, Cornelissen L, Darras BT, Koka A, Riley B, Dinakar P, Stone S, Snyder B, Graham RJ, Padua H, Sethna N, Berde C. Nusinersen for Patients With Spinal Muscular Atrophy: 1415 Doses via an Interdisciplinary Institutional Approach. *Pediatr Neurol*. 2022 Jul;132:33-40. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.04.008. Epub 2022 Apr 30. PMID: 35636280.
11. Ziegler A, Wilichowski E, Schara U, Hahn A, Müller-Felber W, Johannsen J, 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)]. *Der Nervenarzt*. 2020;91(6):518-29.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-054

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
Datum der Erstellung	4. April 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Therapie der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen bei Patienten ab einem Alter von 6 Monaten
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Wir beziehen uns bei den Aussagen auf Patienten > 18. Jahren. Eine Stellungnahme zum Behandlungsstandard im Kindes- und Jugendalter erfolgt gesondert über die Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) 1. Therapieoptionen Der aktuelle Behandlungsstandard für die 5q-assoziierte SMA umfasst die Therapie mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten, die gezielt auf die Erhöhung der SMN-Proteinproduktion abzielen. In Deutschland stehen hierfür folgende zugelassene Therapien zur Verfügung: - Nusinersen: Ein Antisense-Oligonukleotid, das die alternative Spleißung des <i>SMN2</i>-Gens moduliert und somit die Produktion funktioneller SMN-Proteine erhöht. Die klinische Wirksamkeit von Nusinersen wurde in Studien wie CHERISH (Mercuri et al., 2018) und später in Real-World Studien (Walter et al., 2019, Hagenacker et al., 2020, Günther et al., 2024) nachgewiesen, die signifikante und anhaltende Verbesserungen in der motorischen Funktion zeigen. - Risdiplam: Ein oral verfügbarer Splicing-Modifikator, der ebenfalls die <i>SMN2</i>-Expression verbessert. Die Studien FIREFISH und SUNFISH (Baranello et al., 2021) demonstrierten, dass Risdiplam die motorische Funktion verbessert und eine breite Altersgruppe von Patienten abdeckt. - Onasemnogen-Abeparvovec: Eine gentherapeutische Einmalbehandlung, die das <i>SMN1</i>-Gen in Form einer funktionellen Kopie bereitstellt. Diese Therapie findet in Deutschland aktuell nur bei Säuglingen und Kleinkindern Anwendung und ist daher für Erwachsene in der aktuellen Versorgungslandschaft nicht relevant (Kirschner et al. 2024).

2. Versorgungspraxis in Deutschland

In der Versorgungspraxis in Deutschland wird der Behandlungsstandard durch spezialisierte neuromuskuläre Zentren umgesetzt, die überwiegend an von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke zertifizierten Standorten lokalisiert sind (**NMZ**) und/oder Teil des **SMartCare-Netzwerks** sind. Die Therapie erfolgt dabei nach den Leitlinien der AWMF (aktuell: S1-Leitlinie https://register.awmf.org/assets/guidelines/022-0301_S1_Spinale-Muskelatropie-SMA-Diagnostik-Therapie_2021-07_1.pdf, S2k-Leitlinie in Vorbereitung), der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN).

Therapieentscheidung: Patienten erhalten Nusinersen oder Risdiplam in Abhängigkeit von der individuellen Krankheitsprogression, dem klinischen Zustand und der Verträglichkeit. Nusinersen wird in intrathekalen Injektionen (alle 4 Monate nach Initialbehandlung) verabreicht, während Risdiplam als orale Therapie täglich eingenommen wird. Dosierung und Behandlungsintervall richten sich nach den Fachinformationen.

Multidisziplinäre Betreuung: Ergänzend zur medikamentösen Therapie sind physiotherapeutische, orthopädische und pulmonologische Interventionen integrale Bestandteile der Versorgungspraxis, um Komplikationen wie Kontrakturen, Skoliose und respiratorische Insuffizienz zu vermeiden.

Behandlungserfolg: Die regelmäßige Überwachung des Krankheitsverlaufs erfolgt anhand etablierter Skalen wie der Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE), dem Revised Upper Limb Module (RULM), bei nicht-sitzfähigen Patienten am CHOP-INTEND und Lungenfunktionsprüfungen, die deutschlandweit innerhalb des SMartCARE Netzwerks erhoben werden (<https://www.uniklinik-freiburg.de/smartcare.html>).

Der Behandlungsstandard der 5q-assoziierten SMA bei Patienten ab 18 Jahren basiert auf evidenzbasierten krankheitsmodifizierenden Therapien mit Nusinersen und Risdiplam. In der deutschen Versorgungspraxis erfolgt die Therapie in spezialisierten Zentren, ergänzt durch multidisziplinäre Betreuung. Die vorliegende Evidenz belegt, dass beide Therapieoptionen die Krankheitsprogression verlangsamen und die Lebensqualität der Patienten verbessern können. Die Wahl der Therapie orientiert sich an individuellen Bedürfnissen und der Krankheitsdynamik.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die Behandlungsentscheidung für Patienten mit 5q-assoziiierter SMA ab 18 Jahren basiert auf einer Reihe von patienten- und krankheitsbezogenen Kriterien, die regelhaft berücksichtigt werden, um die individuell am besten geeignete Therapie auszuwählen:

Krankheitsstadium und SMA-Typ:

- Patienten mit SMA Typ 2 und Typ 3 bilden die Hauptzielgruppe für krankheitsmodifizierende Therapien.
- Der Schweregrad der motorischen Einschränkungen und die Fortschreitung der Erkrankung (z. B. Verlust der Gehfähigkeit) beeinflussen die Therapieentscheidung.

Motorische Funktion:

- Patienten mit guter motorischer Funktion profitieren tendenziell stärker von Therapien, da noch funktionellere motorische Neuronen vorhanden sind.
- Patienten mit fortgeschrittener SMA oder erheblichen motorischen Verlusten erhalten Therapien, die den Erhalt der Restfunktionen fokussieren.

Anatomische Voraussetzungen:

- Verträglichkeit gegenüber intrathekalen Injektionen (z. B. bei Skoliose oder spinalen Deformitäten) beeinflusst die Wahl zwischen Nusinersen und Risdiplam.
- Orale Therapien wie Risdiplam können bei Kontraindikationen für intrathekale Zugänge bevorzugt werden.

Präferenzen der Patienten und Angehörigen:

- Therapieentscheidungen werden i.S. eines „shared decision-making“ getroffen, wobei der Komfort, die Lebensqualität, die zukünftige Familienplanung (Hiebeler et al., 2025) und die Präferenzen der Patienten sowie deren Betreuungspersonen berücksichtigt werden.

Zugang zur Versorgung:

- Die geografische Nähe zu spezialisierten Zentren und die Mobilität der Patienten können die Entscheidung beeinflussen (z. B. bevorzugen Patienten mit längeren Anfahrtswegen oft die orale Therapie mit Risdiplam).

In der Versorgungspraxis werden die genannten Kriterien systematisch evaluiert, um eine patientenindividuelle Therapieentscheidung zu treffen. Die Ergebnisse werden in spezialisierten neuromuskulären Zentren durch multidisziplinäre Teams überprüft. Dieser Ansatz gewährleistet eine personalisierte Therapie, die sowohl die klinischen als auch psychosozialen Bedürfnisse der Patienten adressiert. Die verfügbaren Therapieoptionen, Nusinersen und Risdiplam, ermöglichen eine individualisierte Behandlung, die sowohl klinische Wirksamkeit als auch die Präferenzen der Patienten berücksichtigt. Die Wahl der Therapie basiert auf einer Abwägung von Krankheitsstadium, Verträglichkeit, Patientenpräferenzen, zukünftiger Familienplanung und praktischen Versorgungsbedingungen.

Referenzliste:

Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2021;384(10):915–23.

Günther R, Wurster CD, Brakemeier S, Osmanovic A, Schreiber-Katz O, Petri S, et al. Long-term efficacy and safety of Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a prospective European multinational observational study. *Lancet Reg Heal - Eur* [Internet]. 2024;39:100862.

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. *Lancet Neurol* [Internet]. 2020;19(4):317–25.

Hiebeler M, Thiele S, Walter MC. Successful pregnancy of an SMA type 3 sitter on Nusinersen therapy - a case report. *BMC Neurol*. 2025 Jan 4;25(1):8.

Kirschner J, Bernert G, Butoianu N, De Waele L, Fattal-Valevski A, Haberlova J, et al. 2024 update: European consensus statement on gene therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2024;51(June):73–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2024.06.001>

Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K, Shieh PB, Tulinius M, Mazzone ES, Montes J, Bishop KM, Yang Q, Foster R, Gheuens S, Bennett CF, Farwell W, Schneider E, De Vivo DC, Finkel RS; CHERISH Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15;378(7):625-635.

Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler, Miriam Greckl E, Stahl K, et al. Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 – A Prospective Observational Study. J Neuromuscul Dis. 2019;6:453–65.