

## **Stellungnahme der Arbeitsgruppe Neuropädiatrie und des ÖGKJ Präsidiums zur medikamentösen Therapie der Spinalen Muskelatrophie**

### 1. Definition:

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine seltene neuromuskuläre Erkrankung, gleichzeitig eine der häufigsten genetisch bedingten Todesursachen bei Säuglingen und Kleinkindern.

Der SMA liegt ein Defekt des Survival Motor Neuron (SMN) 1-Gens auf Chromosom 5q, meistens eine Deletion der Exone 7 und 8, zugrunde. Dadurch fehlt das SMN-Protein und es kommt zum konsekutiven Absterben der motorischen Nervenzellen in den Vorderhörnern des Rückenmarkes. Beim Menschen kann ein in der Nähe liegendes homologes Gen, das SMN2-Gen, potentiell funktionierende Proteine, wenn auch nur in geringen Mengen (10-15%), bilden und so den Ausfall des SMN1-Gens teilweise kompensieren. Die klinische Verdachtsdiagnose der SMA wird durch eine genetische Untersuchung bestätigt.

### 2. Epidemiologie:

Die Inzidenz der Erkrankung liegt bei 1: 10.000 Lebendgeburten pro Jahr, somit muss in Österreich mit ca. 9 Neugeborenen / Jahr gerechnet werden, die an SMA erkranken. Die Prävalenz kann nur geschätzt werden, anlässlich einer Modellrechnung, publiziert als Dissertation und bezogen auf Deutschland, kann in Österreich von einer Prävalenz von 200 -240 an SMA Erkrankten ausgegangen werden (Plenge 2009).

### 3. Verlauf:

Je nach Alter bei Symptombeginn und maximal erreichten motorischen Fähigkeiten können unterschiedliche Verlaufsformen unterschieden werden (Typ 0 - 4), die mit der Anzahl vorhandener SMN2-Genkopien korrelieren. Mit Typ 0 versterben die Betroffenen innerhalb der ersten Lebenswochen, der Typ 1 (Infantile SMA, SMA 1) ist am häufigsten (Inzidenz in Österreich: ca. 5-6 Neuerkrankungen/Jahr), die Lebenserwartung beträgt ohne Therapie weniger als 24 Lebensmonate. Typ 2 und 3 zeigen einen späteren Krankheitsbeginn und sind seltener (3 - 4 Neuerkrankungen / Jahr), die Lebenserwartung ist reduziert auf 2 bis 40 Jahre (Typ 2) oder annähernd normal (Typ 3). PatientInnen mit Typ 2 (sitzfähig) und Typ 3 (gehfähig) zeigen zwar einen milderen, aber dennoch progredienten Verlauf. Bei unbehandelten Kindern mit SMA 2 kommt es häufig zur Notwendigkeit einer dauerhaften Atemunterstützung und die meisten Kinder mit Typ 3 verlieren die Gehfähigkeit um die Pubertät, bzw. etwa 10 Jahre nach Erkrankungsbeginn. Typ 4 ist die mildeste Verlaufsform und tritt bei <5% aller PatientInnen auf. Die Betroffenen haben eine normale Lebenserwartung und bleiben gehfähig. Längsschnittstudien haben gezeigt, dass auch PatientInnen mit Typ 2 oder Typ 3 keine Stabilisierung, sondern einen lebenslang fortschreitenden Verlauf zeigen (Vuillerot 2013; Wadman 2018; Montes 2018).

#### 4. Therapie:

Während unter dem Begriff „Standards of Care“ bislang überwiegend Prophylaxe und Therapie von Komorbiditäten im Vordergrund standen (Mercuri 2018 Neuromuscul Disord; Finkel 2018), ist seit Mai 2017 eine erste medikamentöse Therapie weltweit zugelassen. Nusinersen, ein Antisense-Oligonukleotid, reduziert den Mangel an SMN-Protein, indem es den Splicing-Prozess der funktionsarmen SMN-Genkopie, dem SMN2-Gen, verändert und so den Krankheitsverlauf positiv beeinflusst. Somit steigert Nusinersen die verfügbare Menge an SMN-Protein, was die Funktion der Motoneurone im Rückenmark verbessert. Nusinersen (Spinraza®) wird intrathekal appliziert, im ersten Behandlungsjahr 6 Mal (Sättigungsphase), in den weiteren Lebensjahren 3 Mal/Jahr und muss lebenslang verabreicht werden.

Die zur Zulassung vorgelegten randomisierten Doppelblindstudien (RCTs; Finkel 2017; Mercuri 2018 N Engl J Med) mussten aufgrund der deutlichen Unterschiede zwischen Placebo- und Verum-Gruppe vorzeitig entblindet werden. Alle StudienpatientInnen werden allerdings in der offenen SHINE-Studie weitergeführt. Dieser Erfolg führte dazu, dass weitere Studien aus ethischen Gründen nicht mehr als RCTs geführt werden können und somit in HTA-Bewertungen durch einen niedrigeren Evidenzgrad (Evidenzlevel 4, „Case-Series“) beschrieben werden, was sich in nachfolgenden Bewertungen durch Gesundheitsbehörden als Nachteil auswirkt.

Nachdem in allen bisher vorliegenden Studien ein frühzeitiger Therapiebeginn mit Nusinersen das Outcome deutlich positiv beeinflusst, liegt es auf der Hand die Diagnose SMA in das etablierte Neugeborenscreening zu integrieren (Glascock 2018). Pilotstudien dazu haben diese Annahme bestätigt, so dass diesbezügliche Bemühungen auch in Österreich angelaufen sind.

Konsens herrscht darüber, dass die Therapie mit Nusinersen (1) Teil eines multidisziplinären Gesamtkonzeptes sein muss, (2) PatientInnen mit SMA in neuromuskulären Zentren behandelt werden sollten und dass (3) klinische Verlaufsparemeter im Rahmen des SMArtCARE Projekts systematisch gesammelt werden.

Weitere therapeutische Optionen werden in absehbarer Zeit zur Verfügung stehen. Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®), eine AAV9 medierte Gentherapie (Mendell 2017), hat im Mai 2019 die Zulassung der FDA für PatientInnen mit einer SMA 1 mit einem Alter unter 2 Jahren erhalten, die Zulassung der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) wird bis Ende 2019 erwartet. Darüber hinaus wurden orale Splicing-Enhancer bereits in Studien erfolgreich getestet.

#### 5. Situation in Österreich:

In Österreich werden dzt. ca. 63 Kinder und Jugendliche in 11 Behandlungszentren therapiert. Alle österreichischen PatientInnen werden nach einheitlichen Standards nachuntersucht und dokumentiert. Diese Standards wurden als wichtigster Teil eines Therapie- und Industrie-unabhängigen PatientInnenregisters an der Medizinischen Universität Freiburg entwickelt, etabliert und dzt. Von 63 Behandlungszentren in D, A, CH übernommen (SMArtCARE-Register, Pechmann 2019). Die standardisierte im SMArtCARE-Register implementierte Nachuntersuchung und Dokumentation der PatientInnen wird von den Kostenträgern in Österreich auch als wichtige Voraussetzung für die Kostenübernahme (s. Empfehlungen des Hauptverbandes der Österr. Sozialversicherungsträger, Januar 2019) gesehen.

Nachdem die Kosten für diese intramurale Therapie von den Kostenträgern der Krankenanstalten in deren jeweiligen Budgets dargestellt werden müssen, wurde in den 9 Bundesländern bisher zum Teil sehr unterschiedlich über Altersgrenzen und Behandlungsindikation entschieden.

Um das zu verbessern, hat der Hauptverband der Sozialversicherungsträger eine Empfehlung erstellt, die ihrerseits auf Gutachten von HTA-Einrichtungen beruht.

In anderen europäischen Ländern, in denen ebenfalls ein HTA-Assessment erfolgte, ist man allerdings zu anderen Entscheidungen gekommen (s. Tabelle 1).

Denn aktuelle Studien haben gut belegt, dass auch ältere PatientInnen, bzw. solche in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium bei SMA Typ 1 (Pechmann 2018; Aragon-Gawinska 2018; Pane 2018) und auch mit SMA Typ 2 und 3 (Mercuri 2018 N Engl J Med; Darras 2019) von einer Therapie mit Nusinersen profitieren. In einer open-label Studie von Darras et al. (2019) wurden 11 PatientInnen mit einer SMA Typ 1 (Alter 2-15 Jahre; Mean 4,4 Jahre) und 17 PatientInnen mit einer SMA Typ 3 (Alter 3-15 Jahre; Mean 8,9 Jahre) eingeschlossen. Es zeigte sich, dass bei diesen PatientInnen eine Behandlung mit Nusinersen über etwa 3 Jahre zu einer Verbesserung der motorischen Funktion und einer Stabilisierung des Krankheitsverlaufes führte, was bei PatientInnen ohne Therapie nie gesehen werden konnte. U.a. zeigte sich bei PatientInnen mit einer SMA Typ 3 eine Zunahme der Gehstrecke im 6-Minute Walking Test (6MWT).

Dies deckt sich auch mit den Erfahrungen der Muskelzentren in Österreich und Deutschland, die aktuell PatientInnen mit Nusinersen behandeln. Dabei kann allerdings bisher bei den meisten PatientInnen nur eine begrenzte Therapiedauer überblickt werden.

#### 6. Empfohlene Start-Kriterien für eine Therapie mit Nusinersen (Österreich und internationaler Vergleich)

Die im Jänner 2019 verfassten Empfehlungen des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger (Nachtnebel 2019) listen als Kriterien für den Beginn einer Therapie mit Nusinersen u.a. auf, dass bei PatientInnen mit einer SMA Typ 1 bei Therapiebeginn das Lebensalter  $\leq$  7 Monate und die Krankheitsdauer  $\leq$  13 Wochen betragen sollten. Bei PatientInnen mit einer SMA Typ 2 oder 3 sollte bei Therapiebeginn das Lebensalter  $<$  6 Jahre und die Krankheitsdauer  $\leq$  39 Monate liegen.

Diese Kriterien lassen insbesondere für PatientInnen mit SMA Typ 1, bei denen der Erkrankungsbeginn bzw. die Diagnosestellung evtl. erst gegen Ende des ersten Lebenshalbjahres eintreten und PatientInnen mit SMA Typ 3 mit Erkrankungsbeginn oder Diagnose nach Ende des 6. Lebensjahres nur ein sehr kurzes bzw. gar kein Zeitfenster für diese therapeutische Option offen.

In 16 europäischen Ländern (Belgien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kroatien, Litauen, Luxemburg, Norwegen, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Slowenien und Spanien) können Kinder- und Jugendliche mit SMA Typ 1, 2 oder 3 unabhängig vom Alter eine Therapie mit Nusinersen erhalten. In den Niederlanden wird eine Therapie generell bis zum Alter von 9,5 Jahren genehmigt und danach nach individueller Beurteilung. In Dänemark wird eine Therapie mit Nusinersen bei SMA Typ 1 und 2 begonnen, wenn die Krankheitsdauer unter 4 Jahren liegt (Europäische HTA-Bewertungen, Stand Mai 2019, Source Biogen Data on File). Somit sind die Start- und Stoppkriterien für alle Subtypen der SMA in Österreich wesentlich restriktiver als im Großteil der anderen europäischen Länder.

#### 7. Grundlagen der Start- und Stoppkriterien in Österreich

Die Empfehlungen des Hauptverbandes der Österreichischen Sozialversicherungsträger folgen im Wesentlichen einer Beurteilung des LBI für Health Technology Assessment (HTA). Berücksichtigt wurden dafür vor allem die bis Anfang 2018 veröffentlichten Zulassungsstudien für Nusinersen, aber

keine weiteren, nach März 2018 publizierte Untersuchungen. Somit hat sich in diesem konkreten Fall der Erfolg der Therapie als deutlicher Nachteil in der Bewertung durch die Kostenträger ausgewirkt. Es wird wiederholt mit der niedrigen „Evidenzstufe“ argumentiert und es werden dabei zwei wichtige Umstände außer Acht gelassen, nämlich:

- dass nach vorzeitiger Entblindung der zur Zulassung führenden RCTs, weitere Doppel-Blind-Studien als unethisch betrachtet werden und durch die zuständigen Ehtikkommissionen kein positives Votum mehr bekämen,
- und dass die Forderung nach weiteren großen Phase 3 Studien bei einer seltenen Erkrankung die Absicht aller internationalen Zulassungsbehörden, die Zulassung für seltene Erkrankungen zu erleichtern, konterkariert.

#### 8. Empfehlung der Neuromuskulären ExpertInnen der Arbeitsgruppe Neuropädiatrie der ÖGKJ

Neuromuskuläre ExpertInnen (NME) haben sich im Rahmen der AG Neuropädiatrie als SpezialistInnen zusammengeschlossen, regelmäßige Arbeitstreffen abgehalten, und haben folgende Empfehlungen zu komplexen bzw. strittigen Einzelfällen bzgl. Fragen der Therapieindikation bzw. des Therapieabbruchs akkordiert:

- Die Empfehlung des Hauptverbandes unter Berücksichtigung der jeweils neuesten Literatur mindestens 1 x/ Jahr zu aktualisieren und damit an die aktuelle Datenlage anzupassen.
- Die Kostenübernahme an die europäischen Länder anzupassen, die mit Österreich vergleichbare Wirtschaftsdaten und Gesundheitsstandards haben.
- Bei strittigen Einzelfallentscheidungen ein österr. ExpertInnen-Gremium beizuziehen.

(Dieses Statement wurde innerhalb der AG Neuropädiatrie akkordiert und vom Präsidium der ÖGKJ befürwortet.)

13.08.2019

**Manuela Baumgartner**

Leiterin der AG Neuropädiatrie

**Günther Bernert**

Leiter der Expertengruppe für  
Neuromuskuläre Erkrankungen

**Daniela Karall**

Präsidentin der Gesellschaft für  
Kinder – und Jugendheilkunde

## **Referenzen:**

Aragon-Gawinska K, Seferian AM, Daron A, et al. Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1. *Neurology* 2018; 91(14):e1312-e1318.

Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology* 2019; 92(21):e2492-e2506

Europäische HTA Bewertungen und deren Ergebnis für Spinraza in der Behandlung der Spinalen Muskelatrophie (Stand Mai 2019). Source: Biogen Data on File, Stand Mai 2019.

Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, et al.; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377(18):1723-1732.

Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(3):197-207.

Glascok J, Sampson J, Haidet-Phillips A, et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis* 2018; 5(2):145-158.

Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377(18):1713-1722.

Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(2):103-115.

Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al.; CHERISH Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2018; 378(7):625-635.

Montes J, McDermott MP, Mirek E, et al. Ambulatory function in spinal muscular atrophy: Age-related patterns of progression. *PLoS One* 2018; 13(6):e0199657.

Nachtnebel A, Warmuth M. Nusinersen bei PatientInnen mit 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie. Bericht des Hauptverbandes der Österreichischen Sozialversicherungsträger, Jänner 2019

Pane M, Palermo C, Messina S, et al. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(7):582-585.

Pechmann A, Langer T, Schorling D, et al. Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany. *J Neuromuscul Dis* 2018; 5(2):135-143.

Pechmann A, König K, Bernert G, et al. SMARtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1):18.

Plenge C. Proximale Spinale Muskelatrophie: Prävalenz der Typen I, II und III in Deutschland; Analyse zur Realisierbarkeit einer Therapiestudie. Aachen, Technische Hochschule, Dissertation 2009

Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, et al. Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 2013; 94(8):1555-61.

Wadman RI, Wijngaarde CA, Stam M, et al. Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c-4. *Eur J Neurol* 2018; 25(3):512-518.