



**HTA Austria**

Austrian Institute for  
Health Technology Assessment  
GmbH

# Update 12 Monate Nachbeobachtung: Nusinersen bei Spinaler Muskelatrophie („late onset“) bei Kindern und Jugendlichen $\geq 6$ Jahre

---

AIHTA Policy Brief (Version 1.1)





**HTA Austria**  
Austrian Institute for  
Health Technology Assessment  
GmbH

# Update 12 Monate Nachbeobachtung: Nusinersen bei Spinaler Muskelatrophie („late onset“) bei Kindern und Jugendlichen $\geq 6$ Jahre

---

AIHTA Policy Brief (Version 1.1)

## **Projektteam**

Projektleitung: PD Dr. Claudia Wild

Projektbearbeitung: PD Dr. Claudia Wild

Interne Begutachtung: Nicole Grössmann, MSc

**Korrespondenz:** claudia.wild@aihta.at

## **Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:**

Wild C, Grössmann N, Update 12 Monate Nachbeobachtung: Nusinersen bei Spinaler Muskelatrophie („late onset“) bei Kindern und Jugendlichen  $\geq 6$  Jahre. Policy Brief Nr. 1; 2020. Wien: Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA).

## **Interessenskonflikt**

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) bestehen.

## **IMPRESSUM**

### **Medieninhaber und Herausgeber:**

**HTA Austria** - Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH  
Garnisongasse 7/Top20 | 1090 Wien – Österreich  
[www.aihta.ac.at](http://www.aihta.ac.at)

### **Für den Inhalt verantwortlich:**

Priv.-Doz. Dr. phil. Claudia Wild, Geschäftsführung

Die AIHTA Policy Briefs erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Austrian Institute for Health Technology Assessment.

Die AIHTA Policy Briefs erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal <https://eprints.aihta.at/view/types/policy=5Fbrief.html> der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt.

AIHTA Policy Brief Nr.: 001

ISSN 2710-3234

ISSN online 2710-3242

© 2020 AIHTA – Alle Rechte vorbehalten

# Inhalt

Inhalt .....	3
1 Hintergrund .....	4
1.1. Natürlicher Verlauf und alternative Behandlungen .....	5
1.2. Die Therapie mit Nusinersen (Spinraza®) und ihre Verabreichung.....	5
1.3. Forschung und weitere Therapien.....	6
2 Methode: Fragestellung, Studiensuche und -auswahl:.....	9
3 Ergebnisse Update .....	11
3.1. Endpunkte/ Outcomes .....	11
3.2. Ergebnisse aus der Zulassungsstudie CHERISH (later-onset SMA).....	12
3.3. Ergebnisse aus Update-Beobachtungsstudien (late-onset, SMA 2+3 Patient*innen ≥ 6 Jahre): Wirksamkeit und Sicherheit.....	13
3.4. Ergebnisse zur Sicherheit (later-onset SMA 2+3 Patient*innen ≥ 6 Jahre) .....	18
4 Diskussion.....	21
4.1. Beurteilung der Evidenz aus Perspektiven von NeuropädiaterInnen .....	21
4.2. Zusammenfassung der Evidenz aus Update-Studien.....	22
5 Abschließende Beurteilung: Conclusio.....	23
Referenzen.....	24
Appendix.....	26

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Verlauf nach Alter und der SMA Typus [3] .....	5
Abbildung 1-2: SMA Forschung und Entwicklung - Zeitschiene [6].....	7
Abbildung 3-1: HFSME-Ansprechen nach Alter und Erkrankungsdauer [23].....	12
Abbildung 3-2: HFSME Veränderungen bei SMA 2 + 3 Patient*innen [17].....	16
Abbildung 3-4: RULM Veränderungen bei SMA 2 + 3 Patient*innen [19].....	17
Abbildung A-1: Evaluation von SMA3 Patient*innen bei HFMSE und 6MWT [13].....	26
Abbildung A-2: Boxplot 6MWT (Visit 4: 63 Tage, Visit 5: 180 Tage; Visit 6 (300 Tage) [14].....	27

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Klinische Klassifikation der spinalen Muskelatrophie [2] .....	4
Tabelle 2-1: Ausgeschlossene Studien (≤ 12 Monaten Nachbeobachtungszeit, SMA1, SMA2+3):.....	9
Tabelle 3-1: Eingeschlossene Studien zu mittelfristigem Nutzen von Nusinersen bei (later-onset SMA 2+3 Patient*innen ≥ 6 Jahre).....	14
Tabelle 3-2: Nebenwirkungen von Nusinersen-Therapien basierend auf einer integrierten Analyse [24].....	19
Tabelle 3-3: Nebenwirkungen von Nusinersen-Therapien basierend auf Hagenacker et al. 2020 [20].....	20
Tabelle 4-1: Positionspapier der Österreichische ARGE Neuromuskuläre Erkrankungen Neuropädiater*innen (AG Neuropädiatrie) [25] .....	21
Tabelle A 1: Ausgeschlossene Studien (≤ 12 Monaten Nachbeobachtungszeit, SMA2+3).....	26

# 1 Hintergrund

Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal rezessive genetische Erkrankung. Bei an SMA leidenden Patient\*innen liegt ein verändertes SMN1-Gen (SMN = survival motor neuron) vor oder es fehlt komplett. Dieses Gen ist verantwortlich für die Produktion des SMN-Proteins, welches für die Funktion resp. das Erhalten der Motoneuronen verantwortlich ist. Liegt der Defekt vor, kommt es zu einem Absterben der Motoneuronen (Nervenzellen, verantwortlich für Motorik) und somit zu fehlender Steuerung der Muskeln und einem progredienten (fortschreitenden) Muskelschwund. Das Absterben der Nervenzellen bewirkt, dass Impulse nicht an die Muskeln weitergeleitet werden. Sind Hirnnerven betroffen, kommt es zusätzlich zu Einschränkungen der Schluck-, Kau- und Sprechfunktionen. SMA ist eine seltene Erkrankung (1/10.000 Geborene) [1].

**SMA: autosomal rezessive genetische Erkrankung**

**Absterben der Motoneuronen**

**SMA Typ 1-4**

Die SMA wird in verschiedene Schweregrade vom Typ I bis Typ IV eingeteilt:

*Tabelle 1-1: Klinische Klassifikation der spinalen Muskelatrophie [2]*

SMA-Typ	SMN2-Kopien	Alias	Symptombeginn	Lebenserwartung	Beste motorische Leistung	Weitere Befunde
Typ 0 oder 1a	1-2	Pränatale, kongenitale SMA	Pränatal	<6 Monate, Tod in Tagen bis Wochen nach Geburt	Motorische Meilensteine werden nicht erreicht	Schwerste Hypotonie, Areflexie, Kontrakturen, beatmungspflichtig
Typ 1 50-60% der Patienten	2-3	Werdnig-Hoffmann Erkrankung, schwere SMA, „non-sitters“	0-6 Monate	<2 Jahre ohne Beatmung, (mean 7 Monate, mit Beatmung Mortalität 30% bis zum 2. Lebensjahr)	Kein freies Sitzen	Hypotonie, Areflexie, Saug- und Trinkschwäche, beatmungspflichtig
	1a-1-2		1a Geburt bis 2. Woche			
	1b-2		1b < 3 Monate			
	1c-3		1c > 3 Monate			
Typ 2 30% der Patienten	3	Intermediäre SMA („sitters“)	6-18 Monate	70% der Patienten erleben das 25. Lebensjahr, Tod zwischen 2 Jahren und jungem Erwachsenen	Freies Sitzen, kein freies Stehen und Gehen	Proximale Schwäche, Hypotonie, durchschnittliche bis überdurchschnittliche Intelligenz, Skoliose
Typ 3 10% der Patienten	3-4	Kugelberg-Welander-Erkrankung, milde SMA („walkers“)	>18 Monate, 1,5-10 Jahre 3a < 3 Jahre 3b > 3 Jahre	Fast normal	Freies Stehen und Gehen	Ggf. Handtremor
Typ 4 1% der Patienten	4	Adulte SMA	>35 Jahre	Normal	Normal	-

*SMA spinale Muskelatrophie, SMN „survival motor neuron“*

\* in rezenten Studien wird SMA Typ1 häufig nach Dubowitz in neun Subtypen (1.1, 1.2...) klassifiziert. Eine Reduktion auf drei Typen (1.1, 1.5 und 1.9) ist gängige Praxis.

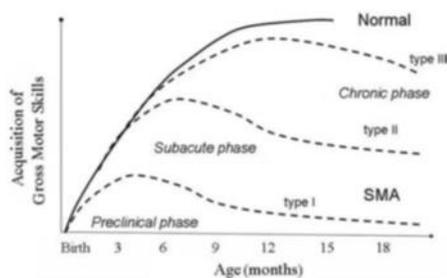
## 1.1. Natürlicher Verlauf und alternative Behandlungen

Die Lebenserwartung der am schwersten betroffenen Patient\*innen (infantile SMA, Typ I) beträgt 18-24 Monate. Patient\*Innen mit SMA werden mit „Best Supportive Care“ (eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität) behandelt. Dazu gehören: Respiratorische Versorgung, Ernährung und gastrointestinale Unterstützung, muskuloskeletale und orthopädische Versorgung (Physiotherapie), und palliative Versorgung. Abbildung 1-1 zeigt den groben Zusammenhang zwischen Alter, motorischen Fähigkeiten und SMA Typus im natürlichen Verlauf.

schwerste Form SMA1

„Best Supportive Care“ zur Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität

### Symptoms and complications (2)



Broad relationship between age and gross motor skills acquisition, depending on the different phenotype of SMA

Abbildung 1-1: Verlauf nach Alter und der SMA Typus [3]

## 1.2. Die Therapie mit Nusinersen (Spinraza®) und ihre Verabreichung

Im Juni 2017 wurde Nusinersen (Spinraza®) von der Europäischen Arzneimittelzulassungsbehörde (EMA) für die Behandlung der Chromosom-5q13(5q)-assoziierten SMA zugelassen [4]. Nusinersen (Spinraza®) greift ursächlich in den Krankheitsmechanismus ein. Die Behandlung besteht darin die Menge des fehlenden Survival Motor Neuron-Proteins (SMN) zu erhöhen. Es ist derzeit die einzige zugelassene krankheitsmodifizierende (Eindämmung der Krankheitsprogression) Behandlung.

Eine Heilung wird nicht bewirkt.

Nusinersen (Spinraza®) wird in regelmäßigen Abständen per Lumbalpunktion in die Zerebrospinalflüssigkeit injiziert. Das Medikament wird am Tag 0, 14, 28 und 63 injiziert sowie alle vier Monate. Es wird von sechs Zyklen im ersten Behandlungsjahr und von drei Zyklen in den Folgejahren ausgegangen. Zusätzlich zur Lumbalpunktion kann eine Periduralanästhesie oder eine Langzeitanalgospasmodolyse (implantierte Medikamentenpumpe zur intrathekalen Dauerapplikation) notwendig sein. Vor Verabreichung von Nusinersen wird vorab eine entsprechende Menge Liquor entnommen [5].

Juni 2017:

Zulassung von Nusinersen (Spinraza®)

Eindämmung der Krankheitsprogression

Lumbalpunktion:  
6 Behandlungszyklen im 1. Behandlungsjahr und 3 Zyklen in den Folgejahren

Die Ergebnisse aus den Zulassungsstudien mit kurzen Nachbeobachtungen zeigen eine gewisse Verbesserung der motorischen Fähigkeiten sowie eine Stabilisierung des Gesundheitszustandes insb. bei frühem Behandlungsbeginn.

**Zulassungsstudien mit kurzen Nachbeobachtungen**

### 1.3. Forschung und weitere Therapien

In den USA wurde inzwischen eine weitere Therapie für präsymptomatische Kinder zugelassen (Zolgensma<sup>®</sup>, Onasemnogen abeparvovec) nicht jedoch in Europa aufgrund von fehlender präklinische Daten. Weitere Therapieentwicklungen für SMA 1-3 Patient\*innen finden statt und werden in den nächsten Jahren zugelassen werden (Vgl. Tabelle 1-2).

**USA 2019:  
Zulassung von Zolgensma<sup>®</sup>**

*Tabelle 1-2: Current clinical developments in Spinal Muscular Atrophy [6]*

Primary targeted cell Mechanism	Motor neurons			Muscle		
	SMN gene replacement	Antisens	SMN2 splicing modification	Antimyoastatin		Troponin activation
Pharmacological class	AAV9	Antisens	Splicing modifiers	$\beta$ -adrenergic agonist	Recombinant protein	Heteroarylpyrimidine
Product name	Zolgensma	Nusinersen	Risdiplam	Albuterol	RO7239361	Reldesemtiv
Company	Avexis (Novartis)	Biogen	Roche		Roche	Cytokinetics
Route of administration	IV (IT)	IT	Oral	Oral	SC	Oral
Approval status	FDA	FDA/EMA		Off label		
Phase completed in patients	I	III in SMA1, III in SMA2, I in SMA3				II
Current studies	III in type 1, I in type 2		III in SMA1, III in SMA2/3	I/II		II

SMN, survival motor neuron; AAV, Adeno associated virus; IT, intrathecal; IV, intravenous; SC, subcutaneous.

Die Behandlung mit Nusinersen (Spinraza<sup>®</sup>) sowie jene mit Onasemnogen abeparvovec (Zolgensma<sup>®</sup>) gehören zu den kostenintensivsten Behandlungen, die bislang zugelassen wurden. Die Kosten haben intensive Diskussionen zu den öffentlichen Anteilen an den Forschungsergebnissen, die zu der Entwicklung der Therapien beitragen, ausgelöst. Der Begriff „Access to Medicines“ war bis vor wenigen Jahren mit der Diskussion um günstigere (generische) lebenswichtige Medikamente (HIV, Tuberkulose, etc.) in Entwicklungsländern verbunden. Seit einiger Zeit befassen sich nun auch westliche Länder und Institutionen (OECD, Europäische Kommission, etc.) mit dem „Zugang zu Medikamenten“, um den „nicht-nachhaltigen“ Medikamentenpreisen entsprechende Lösungen entgegenzusetzen. Die Ausgaben für Forschung & Entwicklung (F&E) werden von den Herstellern zumeist als Begründung verwendet, um die hohen Preise zu rechtfertigen. Die eigentliche – ressourcenaufwändige und risikoreiche – Grundlagenforschung findet aber überwiegend im öffentlichen Sektor (in Universitäten und entsprechenden öffentlich-finanzierten Forschungseinrichtungen) statt. Wenig publiziertes Wissen zu öffentlichen Ausgaben liegt hingegen bislang vor.

**Nusinersen (Spinraza<sup>®</sup>) und Onasemnogen abeparvovec (Zolgensma<sup>®</sup>): extrem teuer**

**Diskussion zu „Zugang zu Medikamenten“**

Eine rezente Arbeit befasste sich mit der öffentlichen Forschungsförderung der Grundlagenforschung für diese neuen SMA-Therapien [7]. Diese wurde vornehmlich durch öffentliche Forschungsträger und „Charities“ durchgeführt. Mithilfe eines Dokuments des National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) konnte die Stufen der Entwicklung von Nusinersen detailliert nachverfolgt werden (vgl. Abbildung 1-2). Es konnten > 40 öffentlich, aber auch philanthropisch geförderte Projekte identifiziert werden. Insgesamt wurden Förderungen für SMA F&E in der Höhe von € 165 Million (davon € 20 Million direkt Nusinersen Produkt-bezogen) gefunden.

öffentliche F&E der  
Grundlagenforschung für  
SMA-Therapien

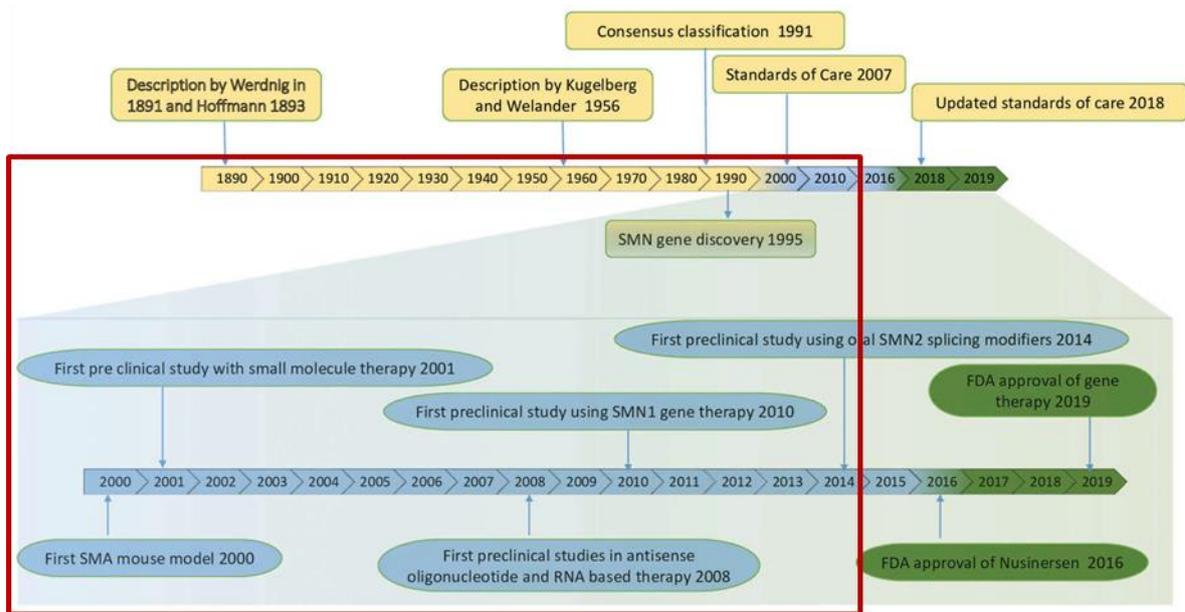


Abbildung 1-2: SMA Forschung und Entwicklung - Zeitschiene [6]



## 2 Methode: Fragestellung, Studiensuche und -auswahl:

Die Fragestellung des hier vorgelegten Updates ist, welche wissenschaftlichen Nachweise aus klinischen Interventions- oder Beobachtungsstudien zum mittel-(oder längerfristigen) Nutzen von Nusinersen (Spinraza®) bei Kindern und Jugendlichen  $\geq 6$  Jahren mit SMA „late onset“ (SMA 2+3) vorliegen.

Dazu wurde am 17. März 2020 eine Handsuche in einer Datenbank (Medline) eingeschränkt auf die Jahre 2018-2020 durchgeführt (am 5. April ergänzt) und die identifizierten Publikationen (n= 13) nach Daten zu mittelfristigen Effekten ( $\geq 12$  Monate) bei der genannten Patient\*innen-Populationen untersucht. Letztendlich wurden vier Publikationen zur vorliegenden Evidenzsynthese ausgewählt. Es wurden keine Studiendesigns ausgeschlossen und sowohl prospektive als auch retrospektive Studien zur Analyse herangezogen. Ausgeschlossen wurden Studien zu Patient\*innen  $\leq 6$ . Lebensjahren, zu Nachbeobachtungszeiten  $\leq 12$  Monaten (Tabelle 2-1) und zu SMA1 Patient\*innen (Tabelle 2-2).

**Fragestellung:**  
**Update der Evidenz zum Nutzen bei KiJu  $\geq 6$  Jahren: mind. 12 Monate Nachbeobachtung**

**Handsuche in 1 Datenbank: 2018-2020**

**Ausschluss von Studien:**  
 $\leq 6$  J,  
 $\leq 12$  M Follow-up

*Tabelle 2-1: Ausgeschlossene Studien ( $\leq 12$  Monaten Nachbeobachtungszeit, SMA1, SMA2+3):*

Autor*innen	n Pts.	Alter	FU Periode (M)	Zusatzinfo zum Funding + Kohorte	Endpunkte
<b>SMA1</b>					
Aragon-Gawinska et al. 2018 [8]	33	8,3 M bis 9,4 J	6	Funding: Biogen Kohorte: Expanded Access Program (EAP)	CHOP INTEND HINE-2
Pane* et al. 2018 [9]	104	3 M bis 19 J	6	Funding: Familia SMA Kohorte: Kohorte: Italian Expanded Access Program (EAP)	CHOP INTEND HINE-2
Pechmann et al. 2018 [10]	61	1 M bis 7,8 J	6	Funding: 8 Autoren haben Col (Biogen/ Ionis, Avexis, Roche) Kohorte: Universitäten Freiburg, Essen, Münster, Hamburg, Berlin, Giessen	CHOP INTEND Respiratory Status (NIV)
Sansone et al. 2020 [11]	118	11 M bis 8,6 J	10	Funding: 5 Autoren haben Col (Biogen) Kohorte: Italian Expanded Access Program (EAP)	Respiratory Status (NIV)
<b>SMA2+3</b>					
Wurster et al. 2019 [12]	20	11 J bis 60 J	2-3	Funding: 4 Autoren haben Col (Biogen) Kohorte: Universität Ulm	HF MSE
<b>SMA3</b>					
Faravelli et al. 2020 [13]	12	9 J bis 74 J	6	Funding: ital. BMG Kohorte: Universität Mailand	HF MSE 6MWT
Walter et al. 2019 [14]	19	18 J bis 59 J	4-10	Funding: 5 Autoren haben Col (Biogen, Avexis, Roche) Kohorte: Universität München, Freiburg, Ottawa	RULM HF MSE 6MWT

\*im 12-Monate update werden detaillierte Col angegeben, nicht aber in 6-Monate FU

*Tabelle 2-2: Ausgeschlossene Studien zu mittelfristigem Nutzen von Nusinersen SMA1 ( $\geq 12$  Monaten Nachbeobachtungszeit)*

Autor*innen	n Pts.	Alter	FU Periode (M)	Zusatzinfo zum Funding + Kohorte	Endpunkte
<b>SMA1</b>					
Aaragon-Gawinska 2019 [15]	53	2,5 M bis 8,6 J, davon: > 6 J n.r.		Funding: Association Institute of Myology; 1.Autorin ist principal investigator of SHINE (Biogen), 3 Autoren haben Col (Biogen, Roche, Avexis Kohorte: SMA Registry Study Group, Universitätskliniken: Warschau, Paris, Liege, London, Brüssel, Ghent	CHOP INTEND HINE-2 Sitzen
Pane et al. 2019 [16]	85	2 M bis 16 J, davon: 29 Pts 5-11 J 5 Pts > 12 J	12	Universitätskliniken: Rom Genua, Messina, Mailand	CHOP INTEND HINE-2

## 3 Ergebnisse Update

Es konnten insgesamt vier Publikationen zu drei Studien zur Fragstellung zum mittelfristigen Nutzen (Nachbeobachtungszeiten  $\geq 12$  Monate) von Nusinersen (Spinraza<sup>®</sup>) identifiziert werden:

1. zwei Publikationen [17, 18] zu einer Studie bei Kindern und Jugendlichen  $\geq 6$  Jahren (2 bis 15 Jahre) mit 28 SMA 2+3 Patient\*innen (Darras [17] und Montes [18] berichten von identer Patientenpopulation), sowie
2. eine weitere kleine Studie mit 12 SMA 2+3 Patient\*innen [19], Jugendliche und Erwachsene 12-52 Jahre, und
3. eine weitere mit 57 erwachsenen SMA 2+3 Patient\*innen [20] (Anteil der PatientInnen in Studie mit  $\geq 12$  Monaten Nachbeobachtung), Jugendliche und Erwachsene 12-65 Jahre.

Alle Studien haben ein hohes Verzerrungsrisiko (RoB), da sie einarmig, open-label (unverblindet), Sponsor-finanziert und durch Autor\*innen mit Interessenskonflikten (Konsulenten oder Honorare von Biogen, Avexis, Roche) und zum Teil auch retrospektiv durchgeführt worden sind.

### 3.1. Endpunkte/ Outcomes

Die Ergebnisse einer Behandlung von SMA-Patient\*innen werden durch folgende Messinstrumente ermittelt [21]:

- SMA1 Patient\*innen: CHOP INTEND, HINE-2
- SMA 2 und 3; Patient\*innen: HFMSE, 6MWT, (R)ULM

Da dieses Update nur zu SMA 2+3 Patient\*innen erfolgt, wird auf im Folgenden nur auf die Endpunkte HFMSE, 6MWT, (R)ULM eingegangen

**HFSME-Skala** (Hammersmith Functional Motor Scale—Expanded): Die Veränderung (oder Stabilisierung) der Motorik wird mit der HFSME Skala gemessen. Die HFSME besteht aus einer 20-Item Skala, es werden 33 motorische Aufgaben (0 bis 2 Punkte je Aufgabe) bewertet und können einen Gesamtscore von 66 betragen. Die HFSME gilt als validiertes Instrument, die **klinische Relevanzschwelle** (MID/ Minimal important Difference) **von 3 Punkten** ist in Studien validiert [1], ebenso wie die Inter-Rater Reliabilität sowie die Test-Re-test-Reliabilität.

**6MWT** (6 Minutes Walk Test): Der 6-Minuten-Gehtest ist ein diagnostisches Instrument, das primär für in der Kardiologie und Pneumologie eingesetzt wird, um die Leistungsfähigkeit eines/r Patienten\*in zu bestimmen. Der/die Patient\*in geht über sechs Minuten auf ebenen Boden mit dem Ziel, der eigenen Leistung entsprechend möglichst weit zu gehen. Bei SMA2+3 Patient\*innen wird als klinisch **relevante Veränderung eine Verbesserung um  $\geq 30$  Meter** in der Gehfähigkeit angesehen.

4 Publikationen zu 3 Studien mit  $\geq 12$  Monate FU identifiziert

SMA2+3:  
97 Pts  
einarmig, unverblindet:  
hohes RoB  
alle Autor\*innen:  
Sponsor-Col

hohes Verzerrungsrisiko (RoB)

Endpunkt-Messungen

SMA1: CHOP INTEND, HINE-2  
SMA 2+: HFMSE, 6MWT, (R)ULM

MiD/ Minimal important Difference  
macht Aussagen zu klinischer Relevanz der Veränderungen

HFSME-Skala:  
motorische Fähigkeiten  
MID:  $>3$  Pkte

6MWT: Leistungsfähigkeit beim Gehen

MID:  $\geq 30$  Meter

**(R)ULM** (Revised Upper Limb Module): Der (R)ULM ist ein krankheitsspezifisches Bewertungsinstrument, welches zur Beurteilung der Funktion der oberen Extremitäten von SMA Patient\*innen entwickelt wurde. Der Revised Upper Limb Module - RULM stellt die revidierte Version des kürzeren Fragebogens ULM dar, der für die motorische Beurteilung von nicht gehfähigen SMA-Kindern entwickelt wurde. Der RULM misst die Funktionalität der oberen Extremitäten über 20 Items mit anderen Konstrukten als der HFMSE. Dies ist gerade bei schwachen und nicht gehfähigen Patient\*innen als wichtige Ergänzung zu den Erhebungen des HFMSE zu sehen, auch wenn die Validität in aktuellen Studien weiter evaluiert wird. Als **klinisch relevante Veränderung** wird eine **Verbesserung um  $\geq 2$  Punkte** auf der (R)ULM angesehen.

**(R)ULM:**  
Funktionalität der oberen Extremitäten

**MID:**  $\geq 2$  Pkte

### 3.2. Ergebnisse aus der Zulassungsstudie CHERISH (later-onset SMA)

In der Zulassungsstudie CHERISH - einem RCT - mit 126 SMA-Patient\*innen mit later-onset SMA (SMA2+3) [22] sprachen Kinder, die eine Krankheitsdauer  $< 25$  Monate (innerhalb des Beobachtungszeitraums von 15 Monaten) im Vergleich zu Kindern, die  $\geq 44$  Monate Krankheitsdauer hatten, deutlich schlechter auf die Therapie mit Nusinersen an: bei den jüngeren Kindern sprachen 89,9 % (im Vergleich 17,1% in der Vergleichsgruppe ohne Nusinersen Therapie), bei den älteren Kindern ( $\geq 3,6$  Jahre) waren es nur mehr 29,1% (vs. 26,5%). Dieser Unterschied zwischen der Nusinersen-Gruppe und der Kontrollgruppe war statisch nicht signifikant.

RCT zur Wirksamkeit bei Motorik nach Altersgruppen und Dauer der Erkrankung

in Zulassungsstudie (RCT): kein Unterschied zwischen I vs C

Bei dem Ausmaß der Veränderung sprachen die jüngeren Kinder  $< 25$  Monate mit durchschnittlich 8,25 HFSME Punkten an (im Vergleich zu -1,55 in der Vergleichsgruppe), während die älteren Kinder ( $\geq 3,6$  Jahre) nur mit 1,07 HFSME Punkten sich verbesserten (im Vergleich zu -2,81 in der Vergleichsgruppe). Dieser Unterschied ist statisch nicht signifikant d.h. es besteht **kein** Unterschied zwischen den Gruppen [5].

gemessen in HFSME Kinder  $\geq 3,6$  J nur + 1,07 Pkte

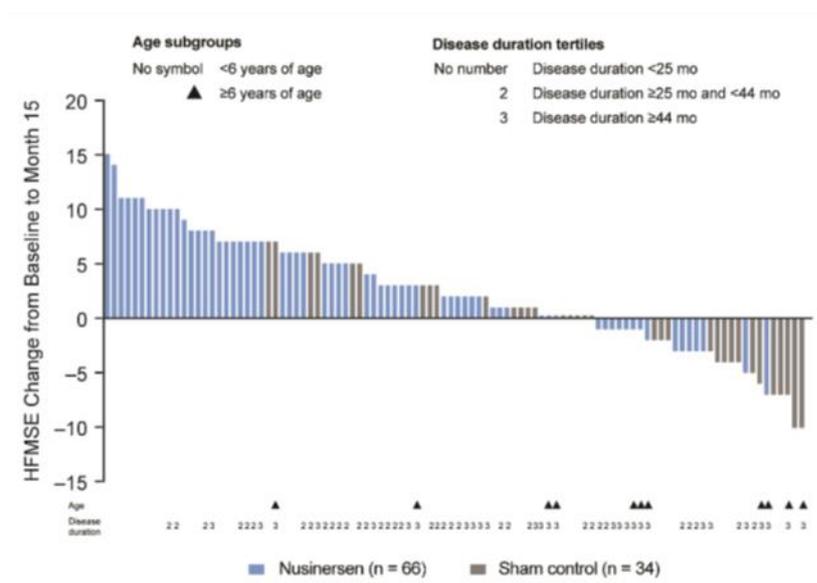


Abbildung 3-1: HFSME-Ansprechen nach Alter und Erkrankungsdauer [23]

### 3.3. Ergebnisse aus Update-Beobachtungsstudien (late-onset, SMA 2+3 Patient\*innen $\geq$ 6 Jahre): Wirksamkeit und Sicherheit

Zur Abschätzung der Wirksamkeit von Nusinersen bei SMA 2+3 Patient\*innen wurden vier Publikationen identifiziert, von denen zwei Publikationen (Sponsor-finanziert) zur selben Patient\*innen-Population berichten und daher gemeinsam betrachtet werden (vgl. Tabelle 3-1). In den Biogen-ISIS Studien waren in ISIS-CS12 ursprünglich 47 SMA 2+3 Patient\*innen, von denen in Darras et al. 2019 [17] zu 28 Patient\*innen und in Montes et al. 2019 [18] zu 14 Patient\*innen berichtet werden. Von den 28 in ISIS-CS12 aufgenommenen Patient\*innen beendeten 24 die Behandlung, neun der elf SMA2 und elf der 17 SMA3 Patient\*innen hatten eine Nachbeobachtungszeit von 1.050 Tagen (=2,9 Jahre). Zusätzlich zu den Ergebnissen zu 28 ISIS-CS12 Patient\*innen liegt eine weitere Publikation zu 12 weiteren Patient\*innen vor. Die vierte Publikation [20] untersuchte 139 Patient\*innen, von denen 124 sechs Monate, 92 zehn Monate und 57 Patient\*innen 14 Monate nachbeobachtet wurden.

4 Publikationen zu  
3 Studien

zu 164 SMA 2+3 Pts  
97 davon mit  
FU  $\geq$  12 Monate

alle Firmenstudien

Die Ergebnisse in der ISIS-CS12 Kohorte zu HFSME sind (vgl. Abbildung 3-2):

- SMA2 - HFSME: 7/9 (78%) SMA2 Patient\*innen – deren HFSME Werte vorliegen – erreichten HFSME  $\geq$  3 Punkte (durchschnittliche Verbesserung 1,8 Punkte)
- SMA3 - HFSME: 4/11 (36%) SMA3 Patient\*innen erreichten HFSME  $\geq$  3 Punkte (durchschnittlich Verbesserung 1,8 Punkte). Ambulante Kinder (definiert durch die Befähigung allein  $\geq$  15 Feet [4,6 Meter] ohne Unterstützung zu gehen) erreichten eine durchschnittliche Verbesserung von 2,6 HFSME Punkten. 4/9 (44%) ambulanten Kindern erreichten HFSME  $\geq$  3 Punkte.

ISIS-CS12 Studie: 28 Pts

HFSME  
(bei berichteten Pts)

SMA2 Verbesserungen  
SMA3: max. Stabilisierung

Über jene Patient\*innen, die nicht bis zum Ende der Studie nachbeobachtet wurden (lost-to-follow-up) wird nichts berichtet (SMA2: 2/11 (18%) zum Zeitpunkt 1.050 Tage Nachbeobachtung, 7/11 (64%) zum Zeitpunkt 1.150 Tage Nachbeobachtung; SMA3: 6/17 (35%) zum Zeitpunkt 1.050 Tage Nachbeobachtung und 11/17 (65%) zum Zeitpunkt 1.150 Tage Nachbeobachtung).

viele Pts  
lost-to-follow-up  
SMA2: 18-64%  
SMA3: 35-65%  
keine Berichte darüber

Tabelle 3-1: Eingeschlossene Studien zu mittelfristigem Nutzen von Nusinersen bei (later-onset SMA 2+3 Patient\*innen ≥ 6 Jahre)

Autor*innen	Darras et al. 2019 [17]	Montes et al. 2019 [18]	Veerapandiyan et al. 2020 [19]	Hagenacker et al. 2020 [20]
Sponsor	Biogen	Biogen	1. und letzter Autor haben Col (Biogen, Avexis)	1. und letzter Autor haben Col (Biogen, Roche, Novartis)
n Pts.	28	14	12 3 Universitätskliniken in USA	124 10 Universitätskliniken in Deutschland
Studendesign	Prospektiv open-label, phase Ib/IIa multidose, dose-escalation ISIS: CS2: 34 pts; ISIS: CS12: 47 (previously participated in ISIS-CS2 or ISIS-CS10)		Retrospektiv cross-sectional	Prospektiv open-label
SMA2/ SMA3	11/17	1/13	(1*)/4/7	(2*)/45/77
Alter in Studie Jahre	2 bis 15		12 bis 52	12 bis 65
Alter „Onset“ Jahre (SD, range) SMA2/3 Alter bei Diagnose	11 (3,4;3-15)/ 22 (13,5;6-60) 15,4 (6,3;0-25)/ 43,6 (32,4;15-44)		n.r. n.r.	n.r. n.r.
Follow-Up Monate	35 – 38 (CS12)	17,8 (CS12)	17,4 (4-26)	14
<b>Ergebnisse</b>				
HFMSE Baseline SMA2/3  At FU	Baseline: 21,3 (2,9: 6-35)/ 48,9 (3; 20-63) At FU <b>1.050 oder 1.150 Tage +10,8/ +1,8</b>	n.r.	n.r.	Baseline: 6 M: ≥35 Pkte.: 39; <35 Pkte.: 85; 10 M: ≥35 Pkte.: 33; <35 Pkte.: 59 14 M: ≥35 Pkte.: 22; <35 Pkte.: 35; At FU <b>6 M: Mean Score (SD) 22,47 (22,41); MWD +1,73 (95% CI 1,05–2,41)</b> <b>10 M: Mean Score (SD) +25,52 (22,97); MWD +2,58 (95% CI 1,76–3,39)</b> <b>14 M: Mean Score (SD) 27,77 (23,47); MWD +3,12 (95% CI 2,06–4,19)</b>
6MWT (Meter) (SD, range) Baseline SMA2/3  At FU	0/253,3 (59,7; 0-563) 350 and 1.150 Tage  n.r./+36,3 and +92	250,5 (0-563) 1.050 Tage  <b>+98</b>	18 25 Monate  <b>+57</b>	Baseline: 6 M: 321,76 (217,66); 10 M: 353,03 (218,46); 14 M: 371,43 (210,34) At FU <b>6 M: Mean Score (SD) 366,8 (200,8); MWD +22,1 (95% CI 8,7–35,6)</b> <b>10 M: Mean Score (SD) 363,2 (224,2); MWD +31,1 (95% CI 15,2–47,1)</b> <b>14 M: Mean Score (SD) 403,0 (225,7); MWD +46,0 (95% CI 25,4–66,6)</b>
(R)ULM (SD, range) Baseline SMA2/3  At FU	Baseline: 11,9 (0,9; 7-17)/16 (1,2;14-18)  At FU 350 Tage: <b>+2,8/ n.r.</b>	n.r.	Baseline: 14,7 (±9,9) 17,6 (±8,9)  At FU <b>+2,9</b>	Baseline: 6 M: 20,87 (13,27); 10 M: 23,00 (12,80); 14 M: 23,85 (12,16) At FU <b>6 M: Mean Score (SD) 21,53 (13,28); MWD +0,66 (95% CI 0,26–1,05)</b> <b>10 M: Mean Score (SD) 23,27 (12,46); MWD +0,59 (95% CI 0,15–1,03)</b> <b>14 M: Mean Score (SD) 23,95 (12,42); MWD +1,09 (95% CI 0,62–1,55)</b>
Subjektive Verbesserungen Pts.	n.r.	Fatigue: -0,1% (nach 253 Tagen), - 3,8% (nach 1.050 Tagen)	Ausdauer: 8/12 Kraft in Hand: 8/12 Lautere/ klarere Sprache: 5/12	n.r.
Nebenwirkungen (%) AE  SAE	28 (100%) AE: Post LP Syndrom 16 (57%), Kopfschmerzen 13 (46%), Nasopharyngitis 12 (43%), Oberer Atemwegsinfekt 12 (43%), Schmerzen an der Einstichstelle 11 (39%), Rückenschmerzen 9 (32%), Skoliose 9 (32%), Fieber 7 (25%), Kontraktur von Gelenken 6 (21%), Rhinorrhö 6 (21%), Übelkeit 6 (21%) 5 (18%) SAE	n.r.	n.r.	Häufigsten AEs bis zu 14 M (n=173): Kopfschmerzen 61 (35%), Rückenschmerzen 38 (22%), Übelkeit 19 (11%)  Keine SAEs berichtet.

\*1/2 SMA1 Patient\*innen, Legende: AE = adverse events, CI = confidence interval, d = days, FU = follow-up, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale—Expanded, M = Monate, MWD = Mittelwertdifferenz (Ergebnisse im Vergleich zu den Ausgangswerten), n Pts. = number of patients, n.r. = not reported, Pts. = Patient\*innen, SAE = severe adverse events, SD = standard deviation, SMA = Spinale Muskelatrophie, 6MWT = 6 Minutes Walk Test

Insgesamt wurden 173 Patient\*innen in die Hagenacker et al. 2020 [20] Studie für einen potentiellen Einschluss „gescreent“, wovon 139 (80%) eingeschlossen wurden, da sie nach sechs Monaten untersucht wurden. Von diesen 139 Patient\*innen wurden wiederum 13 Patient\*innen aufgrund fehlender Ausgangswerte ausgeschlossen und im Falle von zwei Patient\*innen fehlten die Untersuchungsergebnisse nach sechs Monaten, somit wurden in die Sechsmontatsanalyse 124 (72%) Patient\*innen einbezogen. Nach zehn Monaten Nachbeobachtungszeit konnten zu 30 Patient\*innen noch keine Ergebnisse berichtet werden, da das follow-up unter zehn Monate betrug, im Falle von zwei Patient\*innen wurde die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen beendet und in weiteren zwei Fällen wurde die Studienteilnahme auf eigenen Wunsch beendet. Von den 105 (61%) Patient\*innen, welche die zehn Monatsuntersuchung absolvierten, wurden wiederum 13 ausgeschlossen, da kein Wissen zu den Ausgangswerten vorlag. 44 Teilnehmer\*innen erreichten keine Nachbeobachtungszeit von 14 Monaten zum Zeitpunkt der Datenanalyse. Somit konnten zum Zeitpunkt der Datenanalyse 61 (35%) Patient\*innen nach 14 Monaten eingeschlossen werden, wobei von vier Teilnehmer\*innen die Ausgangswerte fehlten.

Hagenacker et al. 2020:  
173 Pts „gescreent“  
139 Pts (80%)  
eingeschlossen  
124 (72%) Pts  
in 6-Monatsdatenanalyse  
eingeschlossen

92 (53%) Pts in  
10-Monatsanalyse  
eingeschlossen

57 (33%) Pts in  
14-Monatsanalyse  
eingeschlossen

Patient\*innen der Hagenacker et al. 2020 Studie [20] wiesen eine statistisch signifikante Verbesserung der durchschnittlichen HFMSE Werte im Vergleich zu den Ausgangswerten auf (vgl. Abbildung 3-3):

Hagenacker et al. 2020:  
124 Pts

- 6 Monate: Mittelwertdifferenz 1,73 (95% CI 1,05–2,41; p<0,0001)
- 10 Monate: Mittelwertdifferenz 2,58 (95% CI 1,76–3,39; p<0,0001)
- 14 Monate: Mittelwertdifferenz 3,12 (95% CI 2,06–4,19; p<0,0001)

HFSME  
Verbesserung nach  
6/10/14 Monaten  
Nachbeobachtungszeit

Klinische relevante Verbesserungen von drei oder mehr Punkten der HFMSE Skala wiesen 35 (28%) von 124 Patient\*innen nach sechs Monaten, 33 (35%) von 92 nach zehn Monaten und 23 (40%) von 57 Patient\*innen nach 14 Monaten Nachbeobachtungszeit auf. 14 Patient\*innen zeigten eine Verschlechterung der motorischen Funktionen während der Behandlung mit Nusinersen.

≥3 Pkte. Verbesserung  
6 M: 35/124 (28%)  
10 M: 33/92 (35%)  
14 M: 23/57 (40%)

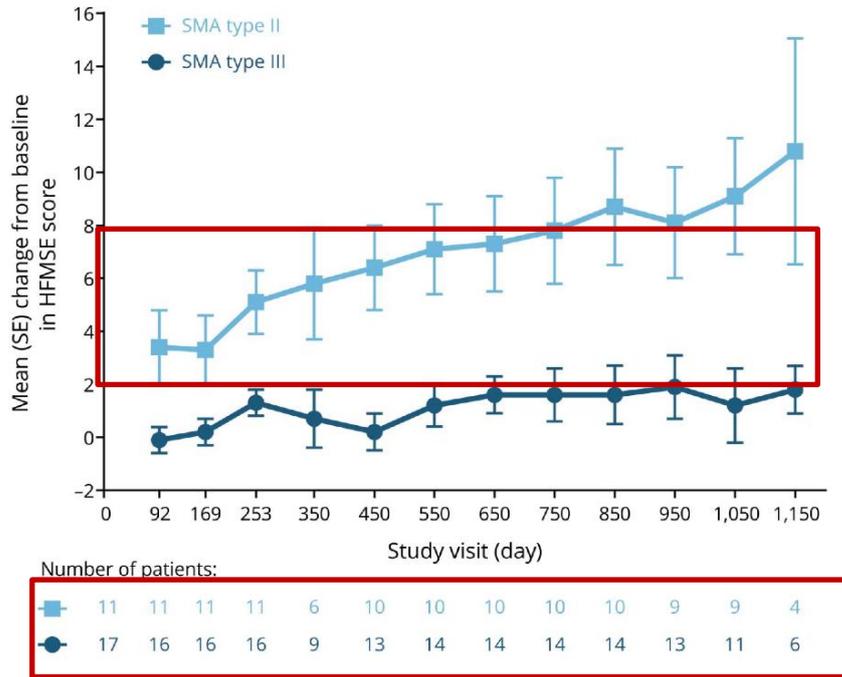


Abbildung 3-2: HFSME Veränderungen bei SMA 2 + 3 Patient\*innen [17]

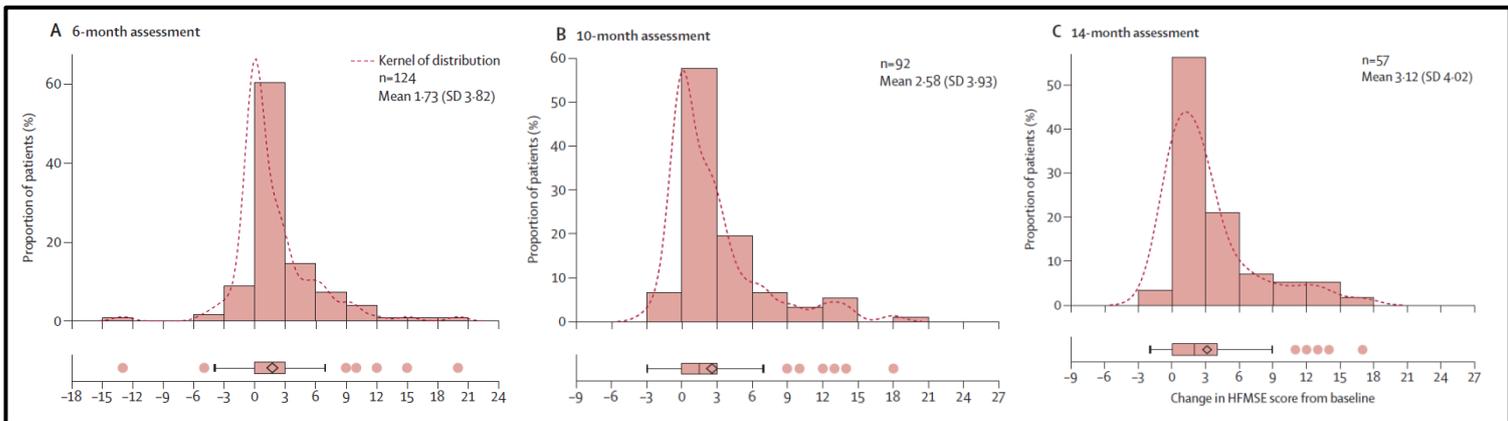


Abbildung 3-3: HFSME Veränderung nach sechs, zehn und 14 Monaten Nachbeobachtungszeit [20]

Die Ergebnisse in der ISIS-CS12 Kohorte zu (R)ULM sind:

- SMA2 – ULM: 5/9 (56%) Patient\*innen erreichten ULM  $\geq 2$  Punkte
- SMA3 – ULM: 9/17 Patient\*innen erreichten maximalen ULM-Wert von 18 Punkten nach 350 Tagen (und jene 6/17, die bis 1.150 Tage in der Nachbeobachtung blieben, hielten diesen Wert)

**ULM**  
(bei berichteten Pts)

**SMA2 Verbesserungen**  
**SMA3: max. Stabilisierung**

Die Ergebnisse in der ISIS-CS12 Kohorte zu 6MWT sind:

- SMA 2 - 6MWT: 1/11 Patient\*innen lernten gehen. Zum Beobachtungszeitpunkt 1.150 Tage waren dies 180 Meter
- SMA3 - 6MWT: 2 von 4 Kindern, die schon vor der Behandlung gehen konnten und die Befähigung verloren hatten, wiedererlernten die Gehfähigkeit, 8/8 (100%) Kindern erreichten 6MWT  $\geq 30$  Meter zum Beobachtungszeitpunkt 1.050 Tage.

**viele Pts**  
**lost-to-follow-up**

**6MWT:**  
**Verbesserungen bei wenigen**

Die retrospektive Studie zu 12 (1 SMA1, 4 SMA2, 7SMA3) Patient\*innen [19] berichtet zu drei Endpunkten: RULM, 6MWT und zu subjektiv erlebten Verbesserungen bei Ausdauer und mehr Kraft in der Hand, was selbständiges Zähneputzen, Kontrolle des elektrischen Rollstuhls oder die Bedienung vom Telefon ermöglicht, bei etwa zwei Drittel der Patient\*innen.

**retrospektive Studie**  
**zu 12 Pts**

**RULM: Stabilisierung**  
**6MWT: unklare Daten**

Bei RULM (vgl. Abbildung 3-4) zeigt sich bei einzelnen (wenigen, 2/8) Patient\*innen eine Verbesserung, bei dem Rest keine Veränderung (Stabilisierung). Auch hier haben nur wenige Patient\*innen die volle Nachbeobachtungszeit. Zum 6MWT liegen kaum Daten vor.

**viele Pts**  
**lost-to-follow-up**

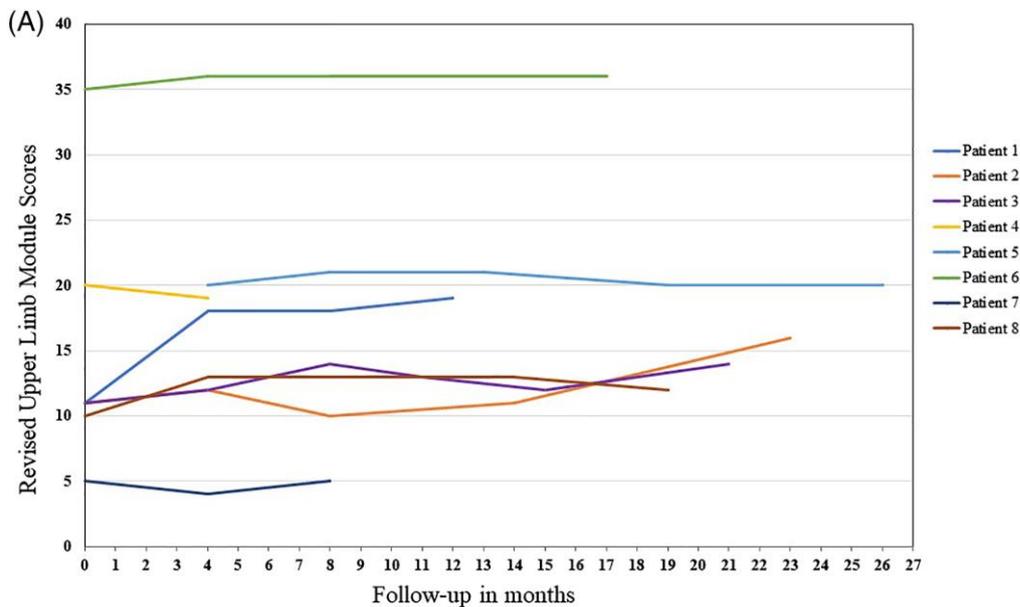


Abbildung 3-4: RULM Veränderungen bei SMA 2 + 3 Patient\*innen [19]

Die Ergebnisse zu RULM in der Hagenacker et al. 2020 Studie [20] wiesen einen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Ausgangswerten auf:

- 6 Monate: Mittelwertdifferenz 0,66 (95% CI 0,26–1,05;  $p=0,0007$ )
- 10 Monate: Mittelwertdifferenz 0,59 (95% CI 0,15–1,03;  $p=0,0014$ )
- 14 Monate: Mittelwertdifferenz 1,09 (95% CI 0,62–1,55;  $p<0,0001$ )

Eine Verbesserung von mindestens zwei Punkten in der RULM Bewertung zeigten 28 (23%) von 120 Patient\*innen nach sechs Monaten, bei 21 der 28 Patient\*innen lag ein klinisch relevanter Anstieg der RULM Werte vor. 74 (61%) der 120 Patient\*innen wiesen keinen klinischen relevanten Unterschied auf.

Hinsichtlich der Ergebnisse zu 6MWT zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Ausgangswerten:

- 6 Monate: Mittelwertdifferenz 22,1 (95% CI 8,7–35,6;  $p=0,0022$ )
- 10 Monate: Mittelwertdifferenz 31,1 (95% CI 15,2–47,1;  $p<0,0001$ )
- 14 Monate: Mittelwertdifferenz 46,0 (95% CI 25,4–66,6;  $p<0,0001$ )

Hagenacker et al. 2020

RULM  
Verbesserung nach  
6/10/14 Monaten  
Nachbeobachtungszeit

>2 Pkte. Anstieg bei 28 Pts  
wovon 21 einen klinisch  
relevanten Anstieg  
aufwiesen

6MWT  
Verbesserung nach  
6/10/14 Monaten  
Nachbeobachtungszeit

### 3.4. Ergebnisse zur Sicherheit (later-onset SMA 2+3 Patient\*innen $\geq 6$ Jahre)

Eine „integrierte“ Analyse zu Nebenwirkungen aus Daten von verschiedenen Studien (zu Kindern  $\geq 6$  Jahren: CHERISH-Zulassungsstudie/RCT, sowie einarmige Studien ISIS-CS1, CS2, CS10, CS12) von insgesamt 323 SMA Patient\*innen, davon 140 zu Kindern  $\geq 6$  Jahren besagt Folgendes (vgl. Tabelle 3-2):

- 96% (134/140) later-onset Patient\*innen erlebten Nebenwirkungen, davon 37% milde, 51% moderate, 7% schwere Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse.
- Die häufigsten ( $> 30\%$  der Patient\*innen) sind: obere Atemwegsinfektion (39%), Pyrexia (Fieber, 37%), Kopfschmerzen (37%).
- Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei 22 (16%) der SMA 2+3 Patient\*innen auf.
- (möglicherweise und sicher) Behandlungs-induzierte Ereignisse traten bei 29 (21%) der SMA 2+3 Patient\*innen auf.

Analyse zu  
Nebenwirkungen aus  
mehreren Studien

140 Kindern  $\geq 6$  Jahre

96% AE  
16% SAE

Tabelle 3-2: Nebenwirkungen von Nusinersen-Therapien basierend auf einer integrierten Analyse [24]

	Nusinersen			Control		
	Infantile-onset SMA n = 100	Later-onset SMA n = 140	All nusinersen-treated participants N = 240	Infantile-onset SMA n = 41	Later-onset SMA n = 42	All control-treated participants N = 83
Any AE, n (%)	97 (97)	134 (96)	231 (96)	40 (98)	42 (100)	82 (99)
Common AEs, n (%) <sup>a</sup>						
Pyrexia	62 (62)	52 (37)	114 (48)	24 (59)	15 (36)	39 (47)
Upper respiratory tract infection	36 (36)	54 (39)	90 (38)	9 (22)	19 (45)	28 (34)
Nasopharyngitis	23 (23)	36 (26)	59 (25)	4 (10)	15 (36)	19 (23)
Vomiting	22 (22)	36 (26)	58 (24)	8 (20)	5 (12)	13 (16)
Headache	1 (1)	52 (37)	53 (22)	0	3 (7)	3 (4)
Constipation	37 (37)	12 (9)	49 (20)	9 (22)	5 (12)	14 (17)
Cough	16 (16)	27 (19)	43 (18)	8 (20)	9 (21)	17 (20)
Back pain	1 (1)	40 (29)	41 (17)	0	0	0
Pneumonia	31 (31)	9 (6)	40 (17)	7 (17)	8 (19)	15 (18)
Respiratory distress	30 (30)	4 (3)	34 (14)	12 (29)	2 (5)	14 (17)
Scoliosis	12 (12)	20 (14)	32 (13)	2 (5)	3 (7)	5 (6)
Joint contracture	13 (13)	15 (11)	28 (12)	2 (5)	7 (17)	9 (11)
Respiratory failure	27 (27)	1 (<1)	28 (12)	16 (39)	1 (2)	17 (20)
Diarrhea	17 (17)	10 (7)	27 (11)	7 (17)	3 (7)	10 (12)
Post-lumbar puncture syndrome <sup>b</sup>	0	27 (19)	27 (11)	0	0	0
Viral infection	13 (13)	13 (9)	26 (11)	3 (7)	2 (5)	5 (6)
Atelectasis	24 (24)	1 (<1)	25 (10)	12 (29)	0	12 (14)
Severity of reported AEs, n (%)						
Mild	9 (9)	52 (37)	61 (25)	1 (2)	19 (45)	20 (24)
Moderate	31 (31)	72 (51)	103 (43)	6 (15)	20 (48)	26 (31)
Severe	57 (57)	10 (7)	67 (28)	33 (80)	3 (7)	36 (43)
Incidence of serious AEs, n (%)	77 (77)	22 (16)	99 (41)	39 (95)	12 (29)	51 (61)
Incidence of treatment-related AEs, n (%)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
Incidence of possibly treatment-related AEs, n (%)	12 (12)	29 (21)	41 (17)	6 (15)	4 (10)	10 (12)
Incidence of AEs leading to treatment discontinuation, n (%)	17 (17)	0	17 (7)	16 (39)	0	16 (19)
Incidence of AEs with a fatal outcome, n (%)	18 (18)	0	18 (8)	16 (39)	0	16 (19)
Incidence of death, n (%)	18 (18)	0	18 (8)	16 (39)	0	16 (19)

AE adverse event, SMA spinal muscular atrophy

<sup>a</sup> ≥ 10% in nusinersen-treated participants

<sup>b</sup> Preferred Term included under the injury, poisoning and procedural complications System Organ Class

In der prospektiven Studie von Hagenacker et al. 2020 [20] zählte zu den häufigsten Nebenwirkungen Kopfschmerzen (6 Monate [M]: 5%; 10 M: 4%; 14 M: 7%), Rückenschmerzen (6 M: 5%; 10 M: 3%; 14 M: 3%) und Übelkeit auf (6M: 2%; 10 M: 1%; 14 M: 2%) (vgl. Tabelle 3-3). Die aufgetretenen Nebenwirkungen verteilen sich auf die jeweiligen Nachbeobachtungszeiten wie folgt:

- 6 Monate: 20 Nebenwirkungen bei 17 Patient\*innen (12%)
- 10 Monate: 14 Nebenwirkungen bei 13 Patient\*innen (12%)
- 14 Monate: 8 Nebenwirkungen bei 6 Patient\*innen (10%)

*Tabelle 3-3: Nebenwirkungen von Nusinersen-Therapien basierend auf Hagenacker et al. 2020 [20]*

	6 Monate (Injektion 5; n=139)	10 Monate (Injektion 6; n=105)	14 Monate (Injektion 7; n=61)
Nebenwirkungen (gesamt)	20	14	8
Anzahl an Patient*innen mit Nebenwirkungen	17 (12%)	13 (12%)	6 (10%)
Kopfschmerzen	7 (5%)	4 (4%)	4 (7%)
Rückenschmerzen	7 (5%)	3 (3%)	2 (3%)
Übelkeit	3 (2%)	1 (1%)	1 (2%)
OSchwindel	1 (1%)	2 (2%)	0 (0%)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0%)	2 (2%)	0 (0%)
Konstipation	2 (1%)	0 (0%)	1 (2%)
Diffuser Schmerz	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)
Blasenfunktionsstörung nicht anderweitig spezifiziert	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Verschlimmerter Tinnitus	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)
Infektion	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Aseptische Meningitis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

## 4 Diskussion

### 4.1. Beurteilung der Evidenz aus Perspektiven von NeuropädiaterInnen

Die österreichische ARGE Neuromuskuläre Erkrankungen haben gemeinsam mit der AG Neuropädiatrie bereits 2018 ein Positionspapier entwickelt [25], in dem sie konstatieren, dass für SMA 2 Patient\*innen **keine Daten** vorliegen, dass diesen Patient\*innen aber die Möglichkeit einer Behandlung angeboten werden sollte (vgl. Tabelle 4-1). Eine Rechtfertigung auf Basis von klinischen Daten wird nicht vorgelegt.

**Positionspapier: österr. ARGE Neuromuskuläre Erkrankungen keine Daten zu SMA2, dennoch Behandlung**

*Tabelle 4-1: Positionspapier der Österreichische ARGE Neuromuskuläre Erkrankungen Neuropädiater\*innen (AG Neuropädiatrie) [25]*

**Tab. 1: Einschätzung von Wirksamkeit und Risiko von Nusinersen (Spinraza®) durch die ARGE Neuromuskuläre Erkrankungen**

	<b>Wirksamkeit bei 2-jähriger Therapie</b>	<b>Risiko</b>
SMA Typ 1	hochwirksam (bei ca. 50 %)	niedrig
SMA Typ 2	wirksam (bei ca. 30 %)	niedrig
SMA Typ 2 und 3 9-18 Jahre	keine Daten; Einschätzung: Wirksam, da in dieser Altersgruppe eine eindeutige Krankheitsprogression (funktionelle Verschlechterung) zu erwarten ist	niedrig
SMA Typ 2 und 3 ab 18 Jahre	keine Daten; Einschätzung: Eher kein oder nur sehr geringer Nutzen aufgrund der nur sehr langsamen Krankheitsprogression	niedrig bis hoch (bei notwendiger Wirbelsäulen-Operation)

Eine Umfrage aus 2019 [26] – initiiert von SMArtCARE unter behandelnden Neuropädiater\*innen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz (Antwortrate: 53,3%, n=16) befasste sich mit einem Konsens (Übereinstimmungen, aber auch Abweichungen) zur Initiierung der Behandlung mit Nusinersen bei SMA1 Patient\*innen unterschiedlichen Alters (< 12 Monate, 12-24 Monate und > 24 Monate) und unterschiedlichen Krankheitscharakteristika (Schweregraden), aber auch zur Beendigung der Behandlung.

**Umfrage 2019 von SMArtCARE zu Initiierung und Beendigung der Behandlung: nur zu SMA1**

Die Behandlung von SMA 2+3 Patient\*innen wurde nicht abgefragt.

## 4.2. Zusammenfassung der Evidenz aus Update-Studien

Die vorliegende Evidenz zu mittelfristigen ( $> 12$  Monate) Nachbeobachtungen stammt aus zwei prospektiven Sponsor-finanzierten Studien (ISIS CS12, Hagenacker et al. 2020), sowie aus einer kleinen retrospektiven Studie (von schlechter Qualität). Es werden moderate HFSME Verbesserungen jenseits der Schwellwerte der klinischen Relevanz bei SMA2 und kaum Verbesserungen (Stabilisierung) bei SMA 3 berichtet. Während die Baseline Daten detailliert berichtet werden, erfolgt bei zwei von drei Studien keine daten-basierte – nur narrative - Berichterstattung der Follow-up Daten. Auch in der Hagenacker et al. 2020 Studie [20] werden keine klinischen Informationen über jene Patient\*innen, die gescreent, ( $n=173$ ), aber nicht in die Studie aufgenommen wurden.

Informationen zu den vielen Patient\*innen, die zwar die Studie beginnen, aber nicht nachbeobachtet werden (können) werden in der ISIS CS12 [17, 18] und der retrospektiven Studie [19] nicht gegeben. In der rezenten prospektiven Studie [20] fehlen zum Zeitpunkt der Datenanalyse von 78 Patient\*innen (56%;  $n=78/139$ ) Untersuchungsergebnisse, da die Follow-up Zeit von 14 Monaten noch nicht erreicht wurde oder Daten fehlen.

Die Evidenz ist auch nach mehr als zwei Jahren Zulassung von Nusinersen äußerst gering und wenig zuverlässig, da ausschließlich Daten aus Firmen-finanzierten Beobachtungsstudien vorliegen und nur Informationen zu ausgewählten Patient\*innen berichtet werden, resp. viele für die Versorgung relevante Informationen NICHT berichtet werden.

Genau diese Information ist aber für Entscheidungen in der realen Versorgung von größter Notwendigkeit!

**vorliegende Evidenz:**  
Firmenstudien,  
wenige Pts,  
davon viele Pts,  
die Studien beginnen,  
aber nicht beenden

**kurz: wenig valides Wissen  
auch 2 Jahre nach  
Zulassung**

**Berichte zu  
ausgewählten  
Patient\*innen**

**viele fehlende Daten**

**Evidenz ist wenig  
zuverlässig**

## 5 Abschließende Beurteilung: Conclusio

Die Hoffnung (begleitet durch ihre behandelnden Ärzt\*innen) auf Verbesserung, resp. Stabilisierung des Gesundheitszustandes ist verständlich. Das vorliegende Wissen ist jedenfalls mangelhaft, um dieser Hoffnung mit ausreichender **unabhängiger Evidenz** zu begegnen. Die Notwendigkeit von firmenunabhängiger Versorgungsforschung, d.h. Datenerhebung und –analysen und Publikation dieser ist unabdingbar. Eine Veröffentlichung der Behandlungsdaten und der Austausch in allen europäischen Ländern ist anzustreben, um den Stand des Wissens rascher zu verbessern.

Aus der vorliegenden Evidenz ist jedenfalls keine Handlungsempfehlung ableitbar.

elterliche Hoffnung steht  
krassem Mangel an Wissen  
gegenüber

firmenunabhängige  
Datenerhebung und –  
analysen sowie  
Publikation unbedingt  
notwendig !

## Referenzen

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nusinersen (Spinraza®) Modul 3 A 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA). Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Stand: 30.06.2017. Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013. 2017.
- [2] Walter M, Dräger B, Günther R, Hermann A, Hagenacker T, Kleinschnitz C, et al. Therapieevaluation bei Patienten mit 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie. *Der Nervenarzt*. 2019;90(4):343-51.
- [3] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal: Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [ID1069], Committee Papers. 2018.
- [4] European Medicines Agency (EMA). EMA/277632/2017, EMEA/H/C/004312. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Spinraza. Nusinersen: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/004312/WC500229707.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004312/WC500229707.pdf). 2017.
- [5] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nusinersen (5q-assoziierte spinale Muskelatrophie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Dossierbewertung. 2017.
- [6] Ramdas S, Servais L. New treatments in spinal muscular atrophy: an overview of currently available data. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2020;21(3):307-15. Epub 2020/01/25.
- [7] L. S, C. W. Public & philanthropic financial contribution to the development of new drugs. Vienna: Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment (LBI-HTA), 2019.
- [8] Aragon-Gawinska K, Seferian A, Daron A, Gargaun E, Vuillerot C, Cances C, et al. Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study. *Neurology*. 2018;91(14):e1312-e8. Epub 2018/08/31.
- [9] Pane M, Palermo C, Messina S, Sansone V, Bruno C, Catteruccia M, et al. An observational study of functional abilities in infants, children, and adults with type 1 SMA. *Neurology*. 2018;91(8):e696-e703. Epub 2018/07/27.
- [10] Pechmann A, Langer T, Schorling D, Stein S, Vogt S, Schara U, et al. Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany. *Journal of neuromuscular diseases*. 2018;5(2):135-43. Epub 2018/04/25.
- [11] Sansone V, Pane M, Messina S, Bruno C, D'Amico A, Albamonte E, et al. A 5-center experience with intrathecal administration of nusinersen in SMA1 in Italy letter to the editor of european journal of pediatric neurology regarding the manuscript "single-center experience with intrathecal administration of nusinersen in children with spinal muscular atrophy type 1" written by pechmann and colleagues". *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2018;22(4):729-31. Epub 2018/04/21.
- [12] Wurster C, Winter B, Wollinsky K, Ludolph A, Uzelac Z, Witzel S, et al. Intrathecal administration of nusinersen in adolescent and adult SMA type 2 and 3 patients. *Journal of neurology*. 2019;266(1):183-94. Epub 2018/11/22.
- [13] Faravelli I, Meneri M, Saccomanno D, Velardo D, Abati E, Gagliardi D, et al. Nusinersen treatment and cerebrospinal fluid neurofilaments: An explorative study on Spinal Muscular Atrophy type 3 patients. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020;24(5):3034-9.
- [14] Walter M, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, et al. Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study. *Journal of neuromuscular diseases*. 2019;6(4):453-65. Epub 2019/10/09.
- [15] Aragon-Gawinska K, Daron A, Ulinici A, Vanden Brande L, Seferian A, Gidaro T, et al. Sitting in patients with spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen. *Developmental medicine and child neurology*. 2019;62(3):310-4. Epub 2019.
- [16] Pane M, Coratti G, Sansone V, Messina S, Bruno C, Catteruccia M, et al. Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: Twelve-month real-world data. *Annals of neurology*. 2019;86(3):443-51. Epub 2019/06/23.
- [17] Darras B, Chiriboga C, Iannaccone S, Swoboda K, Montes J, Mignon L, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology*. 2019;92(21):e2492-e506. Epub 2019/04/26.

- [18] Montes J, Dunaway Young S, Mazzone E, Pasternak A, Glanzman A, Finkel R, et al. Nusinersen improves walking distance and reduces fatigue in later-onset spinal muscular atrophy. *Muscle & nerve*. 2019;60(4):409-14. Epub 2019/07/13.
- [19] Veerapandiyan A, Eichinger K, Guntrum D, Kwon J, Baker L, Collins E, et al. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. *Muscle & nerve*. 2020;61(2):222-6. Epub 2019/11/28.
- [20] Hagenacker T, Wurster C, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *The Lancet Neurology*. 2020;Apr;19(4):317-25.
- [21] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation: Nusinersen. 2017.
- [22] Mercuri E, Darras B, Chiriboga C, Day J, Campbell C, Connolly A, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018;February 15(378):625-35.
- [23] Mercuri E, Darras B, Chiriboga C, Day J, Campbell C, al. e, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy, Supplementary Appendix. *N Engl J Med*. 2018;378(625-35).
- [24] Darras B, Farrar M, Mercuri E, Finkel R, Foster R, Hughes S, et al. An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials. *CNS drugs*. 2019;33(9):919-32. Epub 2019/08/20.
- [25] Löscher W, Baumgartner M, Bernert G, al. e. Positionspapier: Behandlung der spinalen Muskelatrophie im Erwachsenenalter mit Nusinersen (Spinraza®). *Neuro: Fachmagazin für Neurologie*. 2018;03.
- [26] Pechmann A, Baumann M, Bernert G, Flotats-Bastardas M, Gruber-Sedlmayr U, von der Hagen M, et al. Treatment with Nusinersen - Challenges Regarding the Indication for Children with SMA Type 1. *Journal of neuromuscular diseases*. 2020;7(1):41-6. Epub 2019/11/21.

## Appendix

Im Folgenden werden kurz die Ergebnisse aus ausgeschlossenen Studien ( $\leq 12$  Monaten Nachbeobachtungszeit, SMA 2+ 3) skizziert:

Tabelle A 1: Ausgeschlossene Studien ( $\leq 12$  Monaten Nachbeobachtungszeit, SMA2+3)

Autor*innen	n Pts.	Alter	FU Periode (M)	Zusatzinfo zum Funding + Kohorte	Endpunkte
SMA2+3					
Wurster et al. 2019 [12]	20	11 J bis 60 J	2-3	Funding: 4 Autoren haben Col (Biogen) Kohorte: Universität Ulm	HFMSE
SMA3					
Faravelli et al. 2020 [13]	12	9 J bis 74 J	6	Funding: ital. BMG Kohorte: Universität Mailand	HFMSE 6MWT
Walter et al. 2019 [14]	19	18 J bis 59 J	4-10	Funding: 5 Autoren haben Col (Biogen, Avexis, Roche) Kohorte: Universität München, Freiburg, Ottawa	RULM HFMSE 6MWT

\*im 12-Monate update werden detaillierte Col angegeben, nicht aber in 6-Monate FU

Wurster et al. [12] berichten zu SMA 2+3 Patient\*innen, dass nach 4 Nusinersen Gaben (2-3 Monate) der HFSME Score keine signifikanten Unterschiede zu den Baseline Werten waren, auch nicht in Subgruppen.

Faravelli et al. [13] berichtet, dass es keine signifikanten Veränderungen bei den 12 SMA3 in HFSME und bei 6MWT (8/12 Patient\*innen) nach 6 Monaten gab.

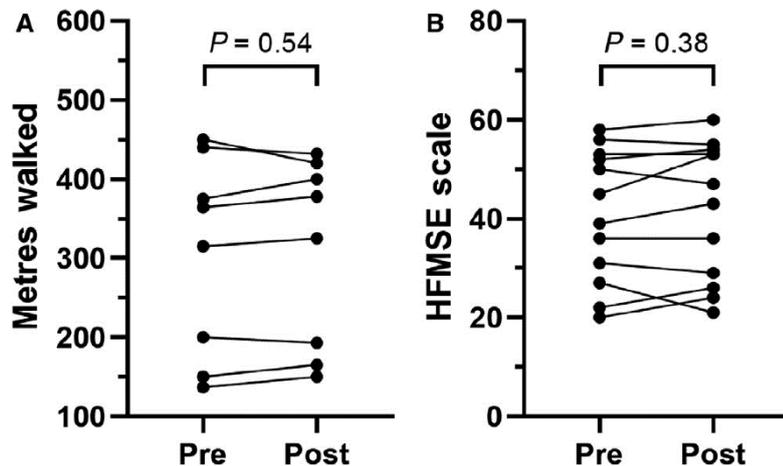


Abbildung A-1: Evaluation von SMA3 Patient\*innen bei HFMSE und 6MWT [13]

Walter et al. [14] berichtet, dass es keine signifikanten Veränderungen bei den 19 SMA3 in HFSME und RULM und 6MWT nach max. 300 Tagen (10 Monate) gab. Beim 6MWT zeigte sich eine gewisse Verbesserung von  $369,5 \pm 126,6$  zu Baseline auf  $377,8 \pm 156,6$ .

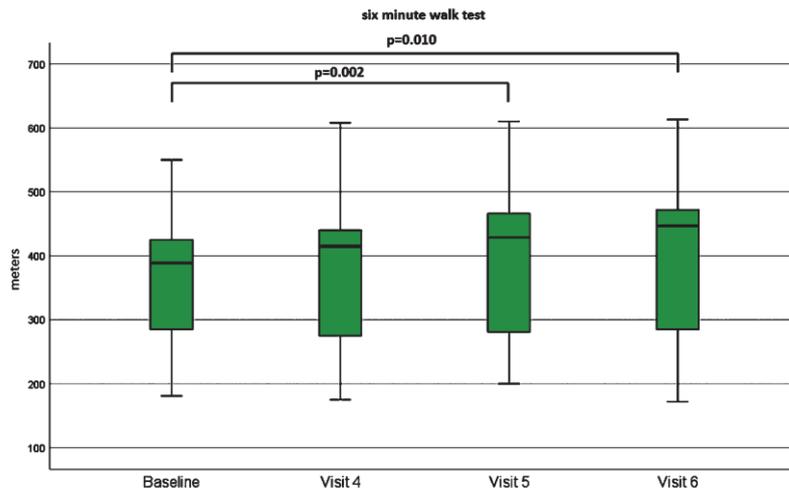


Abbildung A-2: Boxplot 6MWT (Visit 4: 63 Tage, Visit 5: 180 Tage; Visit 6 (300 Tage) [14]



**HTA Austria**

Austrian Institute for  
Health Technology Assessment  
GmbH