



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

# **Abschlussbericht**

## **Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q- assoziierte spinale Muskelatrophie**

Stand: 1. April 2021

Unterausschuss Methodenbewertung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)

## Inhaltsverzeichnis

<b>A</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>4</b>
<b>A-1</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>4</b>
<b>A-2</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>4</b>
A-2.1	Medizinischer Hintergrund .....	4
A-2.2	Nutzenbewertung .....	7
A-2.2.1	Gegenstand der Nutzenbewertung .....	7
A-2.2.2	Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts.....	7
A-2.2.3	Bewertung der Ergebnisse zur Nutzenbewertung aus dem IQWiG- Abschlussberichts durch den G-BA .....	11
A-2.2.4	Durchführung einer Expertenanhörung .....	11
A-2.3	Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der Einführung eines SMA- Screenings .....	12
A-2.4	Machbarkeit und Ausgestaltung eines SMA-Screenings.....	13
A-2.5	Notwendigkeit für die Aufnahme von 5q-assoziierten SMA als 16. Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening .....	16
A-2.6	Evaluation.....	17
A-2.7	Wirtschaftlichkeit.....	18
A-2.8	Fazit für SMA-Screening.....	18
<b>A-3</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen</b> .....	<b>18</b>
A-3.1	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Absatz 5 SGB V sowie nach § 92 Absatz 7d SGB V .....	18
A-3.2	Stellungnahmeverfahren nach § 16 Absatz 2 Gendiagnostikgesetz.....	18
<b>A-4</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>19</b>
<b>A-5</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>19</b>
<b>A-6</b>	<b>Fazit</b> .....	<b>20</b>
<b>A-7</b>	<b>Beschluss zur Änderung der Kinder-Richtlinie</b> .....	<b>21</b>
<b>A-8</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>24</b>
A-8.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	24
A-8.1.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger .....	24
A-8.1.2	Fragebogen zur strukturierten Einholung von Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens „Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie“ .....	25

A-8.1.3	Übersicht der eingegangenen Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	30
A-8.1.4	Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes .....	103
A-8.2	Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung eines Neugeborenen Screenings auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie .....	106
A-8.3	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	107
<b>B</b>	<b>Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA .....</b>	<b>108</b>
<b>B-1</b>	<b>Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen.....</b>	<b>108</b>
<b>B-2</b>	<b>Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>108</b>
<b>B-3</b>	<b>Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer .....</b>	<b>108</b>
<b>B-4</b>	<b>Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen .....</b>	<b>109</b>
B-4.1	Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde .....	109
<b>B-5</b>	<b>Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>113</b>
B-5.1	Beschlussentwurf, Tragende Gründe, Auszüge aus der Kinder-RL: Kapitel I. Erweitertes Neugeborenen-Screening sowie Anlage 3 der Kinder-RL: Elterninformation zum erweiterten Neugeborenen-Screening .....	114
B-5.1.1	Beschlussentwurf .....	114
B-5.1.2	Tragende Gründe .....	117
B-5.1.3	Auszüge aus der Kinder-RL: Kapitel I. Erweitertes Neugeborenen-Screening sowie Anlage 3 der Kinder-RL: Elterninformation zum erweiterten Neugeborenen-Screening .....	136
<b>B-6</b>	<b>Schriftliche Stellungnahmen .....</b>	<b>148</b>
B-6.1	Würdigung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel B-4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen.....	148
<b>B-7</b>	<b>Mündliche Stellungnahmen .....</b>	<b>172</b>
B-7.1	Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten .....	172
B-7.2	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	174
B-7.3	Würdigung der mündlichen Stellungnahmen .....	194
<b>C</b>	<b>Anlagenverzeichnis .....</b>	<b>216</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AG	Arbeitsgruppe
BAnz	Bundesanzeiger
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LL	Leitlinie
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
UA	Unterausschuss
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung

## **A Tragende Gründe und Beschluss**

### **A-1 Rechtsgrundlage**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 26 Absatz 2 i.V.m. §§ 25 Absatz 3, 135 Absatz 1 Satz 1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue Untersuchungsmethoden zur Früherkennung von Krankheiten daraufhin, ob das Vor- und Frühstadium dieser Krankheiten durch diagnostische Maßnahmen erfassbar ist, die Krankheitszeichen medizinisch-technisch genügend eindeutig zu erfassen sind, genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden sind, um die aufgefundenen Verdachtsfälle eindeutig zu diagnostizieren und zu behandeln sowie ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit eines Screenings nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Untersuchung zur Früherkennung von Krankheiten zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden darf.

Der Anlass des Verfahrens war der Antrag der Patientenvertretung nach § 140f SGB V vom 27. August 2018 auf Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf spinale Muskelatrophie (SMA).

### **A-2 Eckpunkte der Entscheidung**

Mit dem vorliegenden Beschluss wird das Screening auf 5q-assoziierte SMA bei Neugeborenen in das Erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS) aufgenommen. Hierfür wurde festgestellt, dass die im Folgenden untersuchten Voraussetzungen für die Einführung eines Screenings auf SMA bei Neugeborenen gemäß § 26 Absatz 2 i.V.m. §§ 25 Absatz 3, 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V vorliegen.

Berücksichtigt wurden die Ergebnisse des Abschlussberichts (S18-02; siehe Anlage 1 des Abschlussberichts) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen ersten Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur, einer gesonderten Expertenanhörung (siehe Anlage 2 des Abschlussberichts) sowie die Auswertung der Stellungnahmen im Rahmen des gesetzlich vorgesehenen Stellungnahmeverfahrens.

#### **A-2.1 Medizinischer Hintergrund<sup>1</sup>**

Die SMA ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte neuromuskuläre Erkrankung mit einer Inzidenz zwischen 1:6.000 bis 1:11.000 in Neugeborenen<sup>2</sup>. Ursache für die Erkrankung ist ein Mangel an Survival-Motor-Neuron (SMN)-Protein. Für dieses SMN-Protein codiert das SMN1-Gen. Sind auf beiden Allelen des SMN1-Gens (homozygot) Deletionen zu finden, verursacht dies 5q-assoziierte SMA. Das benachbarte und sehr ähnliche Gen SMN2 produziert ebenfalls funktionierendes SMN-Protein, allerdings in geringerer Menge als das Gen SMN1. Es besteht

---

<sup>1</sup> Auf der Grundlage des IQWiG Abschlussbericht S18-02, Stand: 27.02.2020

<sup>2</sup> Müller-Felber et al. Journal of Neuromuscular Diseases 7 (2020) 109-117

ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Kopien des SMN2-Gens und dem Schweregrad der Erkrankung. Eine eindeutige Prognose des Krankheitsverlaufs lässt sich aus der Anzahl der SMN-2 Kopien jedoch nicht ableiten, da eine erhebliche Überlappung zwischen den verschiedenen SMA-Typen und der SMN2-Kopienzahl besteht (siehe Tabelle 1). Mögliche Ausnahmen sind Patienten mit 5 und mehr SMN2-Kopien, welche mit hoher Sicherheit einen sehr milden Phänotyp aufweisen, sowie mit 1 SMN2-Kopie, welche meist schon zum Zeitpunkt der Geburt schwerste Einschränkungen zeigen. Beide Konstellationen spielen allerdings aufgrund ihrer extremen Seltenheit in der Screeningpopulation keine Rolle.

In den meisten Fällen (ca. 95 %) tritt die Erkrankung in der homozygoten Form auf. Etwa 5 % der Patientinnen und Patienten weisen dagegen eine andere Auffälligkeit auf (heterozygote Deletion und Punktmutation auf dem vorhandenen SMN1-Gen). In der Literatur werden wenig trennscharf 4 Typen unterschieden (siehe Tabelle 1). Typische Symptome einer 5q-assoziierten SMA sind aufgrund der Schädigung der Motoneurone Muskelschwäche, eine motorisch rückläufige Entwicklung und je nach Typ teils schwerwiegende Einschränkungen der Lungenfunktion. SMA Typ I ist der häufigste Typ, der etwa 50 % der Patienten ausmacht.<sup>3</sup> Aus der Tabelle 1 geht hervor, dass Kinder mit SMA Typ I ohne Therapie eine Lebenserwartung von 1-2 Jahren haben. Dies ist begründet in den Schädigungen der Motoneuronen, die im Zeitraum bis zur Diagnose des Krankheitsbildes entstehen.

Tabelle 1: Zusammenfassende Darstellung der SMA Typenbeschreibung

Typbezeichnung (original)	SMA 0 <sup>3</sup>	SMA I	SMA II	SMA III	SMA IV
	Infantile SMA			Sonstige vererbte SMA	
Typbezeichnung (neu) <sup>4</sup>	Nonsitters (können nicht allein sitzen)		Sitters (können allein sitzen)	Sitters/Walkers	Walkers (können alleine gehen)
SMN2-Gen Kopienzahl <sup>4</sup>	1 Kopie	7 % -1 Kopie 73 %- 2 Kopien 20 %- 3 Kopien	<1 %-1 Kopie 16 %- 2 Kopien 78 %- 3 Kopien 5 %- 4 Kopien	5 %-2 Kopien 49 %-3 Kopien 44 %-4 Kopien 2 %->4 Kopien	4 %-2 Kopien 4 %-3 Kopien 81 %- 4 Kopien 11 %->4 Kopien
Krankheitsbeginn <sup>5</sup>	Bis zum 6. Lebensmonat		> 6. Lebensmonat	>18 Lebensmonate	> 20 Jahre
Durchschnittlicher Zeitraum (Monate) zwi-	3,6		14,3	43,6	k.A.*

<sup>3</sup> Czibere et al. European Journal of Human Genetics Jul 30, 2019

<sup>4</sup> Wirth et al. Annual Reviews Jan 24, 2020

<sup>5</sup> Verhaart et al., Orphanet Journal of Rare Disease, 2017

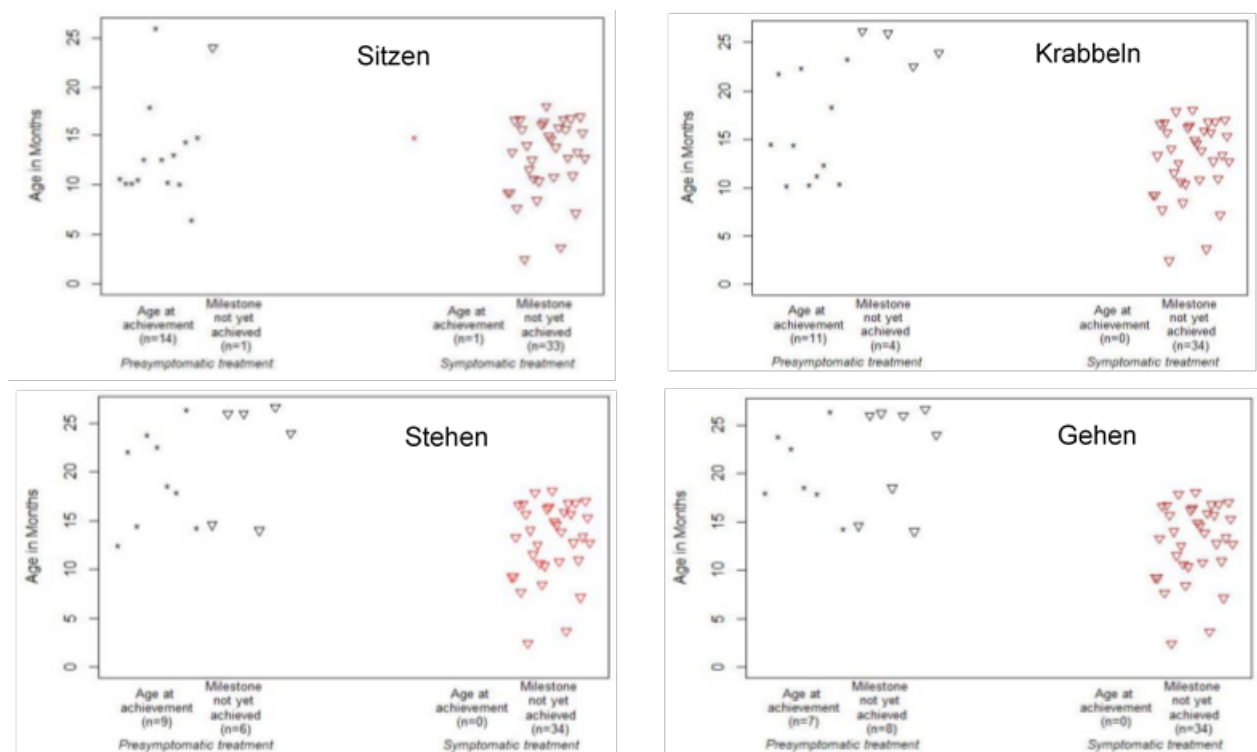
schen Symp- tombeginn und Diagnose <sup>6</sup>					
Lebensdauer (ohne Therapie in Jahren)	k.a.	1-2	10-40	>40	Normale Le- benserwartung

\*k.A. keine Angabe

Die medikamentöse Therapie der 5q-assoziierten SMA umfasst derzeit zwei alternative Therapieansätze, die gentherapeutische Einbringung des SMN1-Gens sowie die SMN2-Modifikation. Durch die SMN2-Genmodifikation wird der vom SMN2-Gen codierte, funktionelle SMN-Proteinanteil erhöht. Diesen Ansatz verfolgt das in Deutschland seit 2017 zugelassene Arzneimittel Nusinersen. Dieses Medikament wird intrathekal durch eine Punktion des Nervenzentralraumes (Lumbalkanalpunktion) verabreicht. Im Mai 2020 wurde die SMN1-Genersatztherapie Zolgensma (Wirkstoff: onasemnogene abeparvovec) von der Europäischen Kommission nach Empfehlung der European Medicines Agency (EMA) zugelassen und kann nun auch in Deutschland für die Therapie eingesetzt werden.

Die Gesamttherapie ist multidisziplinär und umfasst neben der medikamentösen Therapie rehabilitative, orthopädische und psychologische Maßnahmen sowie Maßnahmen zum Muskel-erhalt, zur Unterstützung der Atmung und der Ernährung.

Anhand der aktuellen Studienlage zeigen die Ergebnisse zum therapeutischen Verlauf, dass präsymptomatisch behandelte Kinder im Vergleich zu frühsymptomatisch behandelten Kindern einzelne motorische Meilensteine wesentlich häufiger erreichen (siehe Abbildung 1).



<sup>6</sup> Auf der Grundlage des IQWiG Abschlussbericht S18-02, Stand: 27.02.2020



Abbildung 1. Darstellung der Ergebnisse der motorischen Meilensteine Sitzen, Krabbeln, Gehen und Stehen nach HINE-2 (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn) aus dem IQWiG Abschlussbericht<sup>7</sup>

## A-2.2 Nutzenbewertung

### A-2.2.1 Gegenstand der Nutzenbewertung

Die vorliegende Nutzenbewertung hatte zum Ziel, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ein Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte SMA in Kombination mit einer Vorverlegung der Diagnosestellung und Behandlung mit keinem Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte SMA zu vergleichen.

### A-2.2.2 Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts<sup>8</sup>

Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette konnten nicht identifiziert werden. Daher erfolgte eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette – zum einen anhand von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn (Abschnitt 4.3), zum anderen anhand von Studien zur diagnostischen Güte (Abschnitt 4.4).

Es wurde 1 Studie mit Daten zum Vergleich eines früh- versus einen spätsymptomatischen Therapiebeginn herangezogen (ENDEAR). Es handelt sich hierbei um 1 RCT zum Vergleich einer Nusinersenbehandlung versus eine Scheinbehandlung bei Kindern mit infantiler 5q-assoziierte SMA. Die Subgruppe mit einer Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen zwischen Symptombeginn und Studieneinschluss wurde für die Prüflintervention eines frühsymptomatischen Therapiebeginns herangezogen, die Subgruppe mit einer Krankheitsdauer  $> 12$  Wochen für die Vergleichsintervention eines spätsymptomatischen Therapiebeginns. Die Subgruppe mit frühsymptomatischem Therapiebeginn umfasste insgesamt 52 Kinder (Nusinersen  $n = 34$  versus Scheinbehandlung  $n = 18$ ), die Subgruppe mit spätsymptomatischem Therapiebeginn 69 Kinder (Nusinersen  $n = 46$  versus Scheinbehandlung  $n = 23$ ). Während sich die Kinder hinsichtlich des Altersmedians bei Symptombeginn kaum unterschieden, lag das mittlere Alter bei der 1. Dosis in der Subgruppe frühsymptomatischer Therapiebeginn bei 16 (Spanne: 7 bis 34) Wochen in der Nusinersengruppe versus 19 (4 bis 33) Wochen in der Scheinbehandlungsgruppe. In der Subgruppe mit spätsymptomatischem Therapiebeginn lag das Alter bei 28 (18 bis 35) versus 30 (20 bis 37) Wochen.

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend als niedrig eingestuft.

Es wurde 1 retrospektive vergleichende Studie mit Daten zum Vergleich eines prä- versus einen frühsymptomatischen Therapiebeginn mit Nusinersen herangezogen (Teil aus NURTURE + Teil aus ENDEAR = Biogen 2019). In die Studie gingen die Daten von 49 Kindern mit jeweils 2 SMN2-Kopien ein. 15 Kinder wurden präsymptomatisch im Rahmen der 1-armigen Studie NURTURE mit Nusinersen behandelt. 34 Kinder wurden frühsymptomatisch im Rahmen der Studie ENDEAR mit Nusinersen behandelt. Die Vergleichskollektive unterschieden sich im Hinblick auf das Vorliegen bzw. Nichtvorliegen von Symptomen bei Studienbeginn. Des Weiteren wiesen die Kollektive entsprechend den Einschlusskriterien der zugrundeliegenden Studien NURTURE und ENDEAR bei Studieneinschluss ein unterschiedliches Alter auf. Kinder mit präsymptomatischem Therapiebeginn waren bei Studieneinschluss im Mittel 14

---

<sup>7</sup> Auf der Grundlage des IQWiG Abschlussbericht S18-02, Stand: 27.02.2020

<sup>8</sup> Auf der Grundlage des IQWiG Abschlussbericht S18-02, Stand: 27.02.2020

Wochen jünger und wurden im Mittel 15 Wochen früher behandelt als Kinder mit fröhsymptomatischem Therapiebeginn. Um die Ergebnisse beider Teilkollektive angemessen miteinander vergleichen zu können, wurden die Daten zeitlich am Lebensalter der Kinder verankert.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial endpunkt-übergreifend als hoch einzustufen. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wurde für alle berichteten Endpunkte als hoch und die qualitative Ergebnissicherheit für alle Endpunkte als sehr gering bewertet.

Tabelle 2. Matrix der patientenrelevanten Endpunkte<sup>9</sup>

Studie	Endpunkte										
	Mortalität / Morbidität	Mortalität			Morbidität				LQ		
	Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung	Gesamtüberleben	Krankheitsspezifisches Überleben	Erreichen motorischer Meilensteine	Entwicklungs- und Wachstumsstörungen	Krankenhausaufenthalte	Atemnot	Dauerhafte Beatmung	Schwerwiegende respiratorische Ereignisse	(Schwerwiegende) UEs	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
<b>Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn</b>											
ENDEAR	● <sup>a</sup>	● <sup>b</sup>	-	● <sup>c</sup>	○ <sup>d</sup>	○ <sup>e</sup>	- <sup>f</sup>	● <sup>g</sup>	○ <sup>h</sup>	● <sup>i</sup>	-
<b>Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn</b>											
Biogen 2019	○ <sup>j</sup>	●	-	●	○	○	○	●	○	●	-
<p>● Daten wurden berichtet und waren verwertbar.                      ○ Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.                      - Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben). / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.</p> <p>a: kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Zeit bis Tod und dauerhafte Beatmung, die definiert war als Beatmung über ≥ 16 Stunden pro Tag durchgehend für &gt; 21 Tage bei Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheotomie                      b: Dieser Endpunkt wird als Teilkomponente des kombinierten Endpunkts Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung berücksichtigt und dargestellt. Die Daten für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer wurden (teilweise) nicht öffentlichen Unterlagen entnommen.                      c: Die Daten für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer wurden (teilweise) nicht öffentlichen Unterlagen entnommen. Für die berichtsrelevanten Subgruppen lagen Ergebnisse zu den Instrumenten CHOP und HINE-2 in Form von Responderanalysen sowie der Veränderung der Scores im Vergleich zu Baseline und Ergebnisse des Interaktionstests vor. Ergebnisse zum HINE-2 in Form von Responderanalysen wurden berücksichtigt und dargestellt.                      d: Berichtet wurde der Endpunkt in Form der Operationalisierungen HINE-1 und HINE-3. Es waren keine verwertbaren Daten für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer verfügbar.                      e: Für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer lagen lediglich p-Werte zum Interaktionstest vor. Die Ergebnisse waren auch aufgrund der fehlenden patientenbasierten Auswertung nicht interpretierbar und wurden daher nicht herangezogen.                      f: Atemnot wurde im Rahmen der Studie als UE (Preferred Term) erfasst. Für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer lagen keine Daten vor.                      g: Dieser Endpunkt wird als Teilkomponente des kombinierten Endpunkts Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung berücksichtigt und dargestellt. Die Daten für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer wurden (teilweise) nicht öffentlichen Unterlagen entnommen.                      h: Der Endpunkt umfasst alle UEs, die während des Studienzeitraums in die Systemorganklasse (SOC) der Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums als primäre SOC oder sekundäre SOC und als schwerwiegend eingestuft wurden. Seltene Ereignisse in den SOC's Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Untersuchungen wurden (falls vorhanden) nicht berücksichtigt. Für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer lagen lediglich p-Werte zum Interaktionstest vor. Die Ergebnisse waren auch aufgrund der fehlenden patientenbasierten Auswertung nicht interpretierbar und wurden daher nicht herangezogen.                      i: Hierunter fallen SUEs, schwere UEs sowie Abbrüche wegen UEs. Die Daten für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer wurden (teilweise) nicht öffentlichen Unterlagen entnommen.                      j: Ergebnisse zum Endpunkt nicht angefragt</p> <p>CHOP: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; HINE-1: HINE – Subscale 1; HINE-2: HINE – Subscale 2; HINE-3: HINE – Subscale 3; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>											

Das IQWiG fasst die Beleglage wie folgt zusammen:

Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette konnten nicht identifiziert werden.

Zu dem Vergleich eines früh- versus einen spätsymptomatischen Therapiebeginn lagen Daten vor. Für den kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung sowie für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine zeigt sich jeweils ein Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte in Bezug auf den Therapiebeginn bei symptomatischen Kindern. Bezüglich

<sup>9</sup> IQWiG Abschlussbericht S18-02, Stand: 27.02.2020 S. 12

beider Endpunkte profitieren Kinder mehr von einem frühsymptomatischen als von einem spät-symptomatischen Therapiebeginn.

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UEs und Therapieabbrüche wegen UEs ergibt sich kein Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte in Bezug auf den Therapiebeginn bei symptomatischen Kindern mit infantiler SMA. Für andere Endpunkte lagen keine oder keine verwertbaren Daten vor.

Zu dem Vergleich prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn lagen Daten vor. Es zeigt sich ein dramatischer Unterschied für den Endpunkt ‚Erreichen motorischer Meilensteine‘ und somit ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen eines präsymptomatischen Therapiebeginns im Vergleich zu einem frühsymptomatischen Therapiebeginn.

Für die Endpunkte SUE, schwere UEs, Therapieabbrüche wegen UEs und Rückenschmerzen (als SUE und schweres UE) lag kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden eines präsymptomatischen gegenüber einem frühsymptomatischen Therapiebeginn vor. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, dauerhafte Beatmung sowie Therapieabbrüche wegen UEs und Rückenschmerzen (als SUE und schweres UE) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse der nachfolgend dargestellten Studien zur diagnostischen Güte deuten darauf hin, dass die untersuchten Testverfahren für ein Screening bei Neugeborenen auf 5q-assoziierte SMA geeignet sind. Daten zur Anzahl falsch-negativer Ergebnisse liegen nicht vor. Weitere Ausführungen zur Testgüte sind im Abschnitt A-2.4 dargestellt.

Das derzeit laufende deutsche Pilotprojekt, veröffentlicht in Czibere et al. 2019, führte für die Bestimmung der homozygoten SMN1-Gendeletion eine quantitative Polymerase-Kettenreaktion (qPCR) durch. Die SMN1-Genkopie wurde als vorhanden angesehen, wenn ein Produkt vor dem 36. PCR-Zyklus nachgewiesen wurde. Wird kein Produkt in dem PCR-Verfahren detektiert, verbunden mit einem Nachweis der internen Kontrolle, wurde der Screeningbefund als positiv gewertet, d. h. beim Neugeborenen lag ein Verdacht auf eine homozygote Deletion im SMN1-Gen vor. Um eine fehlerhafte Blutprobe auszuschließen, erfolgte die interne Validierung mittels 2. Stanzling aus derselben Trockenblutkarte. Als Konfirmationsdiagnostik wurde jeder positive Screeningbefund mittels Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) aus frischem Vollblut in einem unabhängigen zweiten Labor im Hinblick auf eine homozygote SMN1-Gendeletion untersucht sowie die jeweilige Anzahl an SMN2-Kopien bestimmt.

In der prospektiven diagnostischen Kohortenstudie Chien et al. 2017 wurde Filterkartenblut von 120.267 Neugeborenen untersucht. Mittels Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (rt-PCR) wurde das Fehlen von SMN1 nachgewiesen. Bei unzureichender Desoxyribonukleinsäure (DNA) Qualität wurde der Test wiederholt. Bei einem positiven Testergebnis wurde dasselbe Probenmaterial mit einer nachgeschalteten digitalen Tröpfchen-Polymerase-Kettenreaktion (ddPCR) zur Absicherung und Bestimmung der Anzahl der SMN2-Kopien untersucht. Auf Basis dieses 2-stufigen Screeningtests wurden abschließend positive Befunde ermittelt. Wie auch im deutschen Pilotprojekt wurden positive Screeningbefunde mittels MLPA aus frischem Vollblut im Hinblick auf eine homozygote SMN1-Gendeletion untersucht und die jeweilige Anzahl von SMN2-Genkopien bestimmt.

In der prospektiven diagnostischen Kohortenstudie Kraszewski 2018 werden Ergebnisse aus einem Neugeborenen-screening-Programm im Bundestaat New York berichtet. Dazu wurde Filterkartenblut von 3826 Neugeborenen im Zeitraum Januar 2016 bis Januar 2017 im Hinblick auf einen Nachweis einer homozygoten Deletion des Exons 7 von SMN1 untersucht. Mittels

qPCR wurde die relative Durchschnittsmenge der SMN1-Exon-7-Kopien bestimmt. Neugeborene, deren Proben einen vorher festgelegten cut-off-Wert aufwiesen, wurden als testnegativ eingestuft. Bei Proben unter diesem cut-off-Wert und Proben, die den Qualitätsanforderungen nicht genügten, wurde ein neues Stück Filterkartenblut ausgestanzt und erneut getestet. Abschließend testpositive Befunde wurden klinisch untersucht und in einem externen Labor das Screeningergebnis bestätigt sowie die Anzahl von SMN2-Kopien bestimmt.

Insgesamt wird anhand der Zusammenführung der verfügbaren Ergebnisse zum Therapiebeginn sowie zur diagnostischen Güte mittels Linked-Evidence-Ansatz ein Hinweis für einen Nutzen des Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte SMA im Vergleich zu keinem Neugeborenen-Screening abgeleitet.

Die verfügbaren Daten erlauben keine Schlüsse, ob durch das Screening identifizierte Kinder mit spätem Krankheitsbeginn der SMA (d. h. Symptombeginn erst nach Jahren) bereits von einem präsymptomatischen Therapiebeginn und somit vom Screening profitieren würden. Dies betrifft vor allem die Neugeborenen, die einen positiven Screeningbefund auf SMN1-Gendeletion erhalten haben und in der Abklärungsdiagnostik  $\geq 4$  SMN2-Genkopien ermittelt wurden.

#### **A-2.2.3 Bewertung der Ergebnisse zur Nutzenbewertung aus dem IQWiG-Abschlussberichts durch den G-BA**

Der G-BA schließt sich dem Fazit des IQWiG zur Nutzenbewertung an. Zusammenfassend ergibt sich ein Hinweis für einen Nutzen des Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte SMA im Vergleich zu keinem Screening. Dieses Ergebnis beruht auf Daten zur prä-, früh- und spätsymptomatischen Arzneimittelbehandlung von Kindern mit diagnostizierter SMA und prognostizierter oder bestätigter infantiler Form. Den herangezogenen Daten zufolge werden bessere Therapieergebnisse erzielt, je früher die Therapie einsetzt.

Aus dem Bericht geht hervor, dass geeignete diagnostische Testverfahren existieren, Neugeborene mit SMA zu identifizieren (siehe Abschnitt A-2.4).

Die Ergebnisse der Nutzenbewertung werden als eine Grundlage für die Beratungen zur Ausgestaltung eines SMA-Screenings herangezogen.

#### **A-2.2.4 Durchführung einer Expertenanhörung**

Die Beratungen wurden mit dem IQWiG-Vorbericht aufgenommen. Aus diesem ging hervor, dass sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte SMA im Vergleich zu keinem Screening ergibt. Zu diesem Zeitpunkt erlaubten die verfügbaren Daten jedoch keine Schlüsse darauf, ob durch das Screening identifizierte Kinder mit SMA bereits von einem präsymptomatischen Therapiebeginn profitieren würden. Dies gilt insbesondere für diejenigen Kinder mit späterem Krankheitsbeginn.

Aufgrund der Beratung zu den Ergebnissen des Vorberichts wurde externer Sachverstand hinzugezogen. Des Weiteren wurden Fragen zur Machbarkeit und möglichen Ausgestaltung eines Screenings, insbesondere zum geeigneten Laborverfahren und Screening-Algorithmus, und zum Umgang mit einem positiven Screeningbefund bei Neugeborenen, bei denen voraussichtlich ein späterer Krankheitsbeginn zu erwarten ist, sowie zu möglichen Therapieoptionen gestellt.

Die Expertenanhörung fand mit zwei Sachverständigen statt, die von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke und der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenenenscreening vorgeschlagen wurden. In Vorbereitung auf die Anhörung wurden den Sachverständigen die Fragen übersandt. Die Anhörung ist in der Anlage 2 des Abschlussberichts dokumentiert.

### **A-2.3 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der Einführung eines SMA-Screenings**

Wie auch im Abschnitt A-2.2.2 dargestellt, zeigen die Ergebnisse der Nutzenbewertung des IQWiG für den kombinierten Endpunkt Zeit bis zum Tod oder dauerhafte Beatmung sowie für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine Vorteile für Kinder mit einem frühsymptomatischen Therapiebeginn mit Nusinersen. Der Vergleich prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn mit Nusinersen zeigt bei erkrankten Kindern (mit 2 SMN2-Kopien) einen dramatischen Unterschied für den Endpunkt ‚Erreichen motorischer Meilensteine‘.

Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) Erkrankung tritt mit einer Inzidenz zwischen 1:6.000 bis 1:11.000 in Neugeborenen<sup>10</sup> selten auf.

Die relative Häufigkeit des infantilen, schwer verlaufenden SMA Typs 1 an der Gesamtinzidenz wird mit 60%<sup>11</sup> beziffert. Fast alle Neugeborenen mit infantiler SMA sind bei Geburt zunächst asymptomatisch. Erst nach einigen Wochen oder Monaten entwickeln diese Kinder erste Symptome, die je nach Schweregrad der Erkrankung unterschiedlich stark ausgeprägt sind. Dem geht eine Degeneration der Motoneurone voraus. Aus der Expertenanhörung wurde deutlich, dass es bei pädiatrischen Patienten mit infantiler SMA, die aufgrund einer positiven Familienanamnese vor Symptombeginn diagnostiziert und seriell neurophysiologisch untersucht wurden, innerhalb der ersten Lebenswochen zu einem Abfall des compound muscle action potentials (CMAPs) auf unter 10 % des Normwerts kommt. Die Basisdaten der NeuroNext Studie<sup>12</sup> zeigen, dass die CMAPs der Kinder mit 2 SMN2-Kopien weniger als 10 % des Normalwerts betragen, die Zahl der geschädigten Motoneurone somit bereits bei über 90 % liegt.

Nach derzeitigen Wissensstand ist unklar, in welchem Maße geschädigte Motoneurone regenerierbar sind. Therapeutisches Ziel ist es, eine weitere Degeneration dieser zu verhindern (vgl. Anlage 2 des Abschlussberichts). Anhand der aktuellen Studienlage zeigen die therapeutischen Ergebnisse zum Verlauf, dass präsymptomatisch behandelte Kinder im Vergleich zu frühsymptomatisch behandelten Kindern einzelne motorische Meilensteine wesentlich häufiger erreichen (vgl. Abb. 1).

Ziel eines Neugeborenen-Screenings auf SMA ist die frühere Identifikation und Behandlung von Kindern, um die frühe Morbidität und Mortalität (vgl. Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten im Abschlussbericht S18-02 S. 13 ff.) von Säuglingen und Kleinkindern mit unerkannter SMA zu reduzieren.

---

<sup>10</sup> Müller-Felber et al. Journal of Neuromuscular Diseases 7 (2020) 109-117

<sup>11</sup> Vill et al. 2017 (Antrag der Patientenvertretung)

<sup>12</sup> Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. Annals of clinical and translational neurology. 2016;3(2):132-45

Das frühe Screening im Neugeborenenalter würde dazu führen, dass die Kinder präsymptomatisch diagnostiziert werden können und somit der Zeitraum bis zur Diagnose sowie zum Therapiebeginn extrem verkürzt wird (vgl. Tabelle 1).

Zusammenfassend wird ein Neugeborenen-Screening auf SMA als medizinisch notwendig erachtet. Noch vor der Degeneration einer relevanten Anzahl von Motoneuronen soll damit der frühestmögliche Diagnosezeitpunkt erreicht werden. Mit molekulargenetischen Tests können erkrankte Kinder zuverlässig meist noch vor den ersten Symptomen identifiziert und eine Therapie eingeleitet werden.

#### **A-2.4 Machbarkeit und Ausgestaltung eines SMA-Screenings**

Das SMA-Screening beruht auf dem Nachweis der homozygoten SMN1-Gen-Deletion. Im IQWiG Abschlussbericht sind entsprechende Laborverfahren – basierend auf der Polymerase Kettenreaktion (PCR) – aus den einbezogenen Studien dargestellt (siehe dazu auch Abschnitt A-2.2.2).<sup>13</sup> In der Kinder-RL des G-BA ist das Laborverfahren der PCR bereits etabliert. Der Nachweis einer homozygoten SMN1-Gendeletion kann in dieses Laborverfahren integriert werden.

In der Studie Chien 2017 wurden mittels eines 2-stufigen Verfahrens keine falsch-positiven Ergebnisse ermittelt. Sowohl der PPV als auch die Spezifität liegen bei 100 % (PPV 100; 95 %-KI: [64,6; 100]). In dem laufenden Pilotprojekt Czibere et al. 2019 wurden zu einem Datenschnitt nach eineinhalb Jahren ebenfalls keine falsch-positiven Befunde berichtet (PPV 100; 95 %-KI: [88,6; 100]). Gleiches wurde in der Studie Kraszewski et al. 2018 berichtet (PPV 100; 95 %-KI: [20,7; 100] bei 1 positiv getesteten Neugeborenen).

In der Zusammenschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Polymerase Kettenreaktion (PCR) ein geeignetes Testverfahren zur Bestimmung der homozygoten SMN1-Gendeletion ist. In den Studien wurden verschiedene PCR-Verfahren genutzt, die neben der homozygoten SMN1-Gendeletion auch den Trägerstatus oder die SMN2-Genkopienzahlen ermittelt haben. Für das Screening sollte wie z. B. im Pilotprojekt Czibere et al. 2019 ein PCR-Verfahren gewählt werden, das nur die homozygoten SMN1-Gendeletion nachweist. Es sollte kein Trägerstatus ermittelt werden. Auch ist es nicht erforderlich die SMN-2 Genkopienzahl zu bestimmen, wie z. B. in der Studie von Chien 2017 und Kraszewski et al. 2018. Das SMA-Screening ist auffällig, wenn eine homozygote SMN1-Gendeletion nachgewiesen wird. Die Bestimmung der SMN-2-Genkopienzahl erfolgt im Rahmen der Abklärungsdiagnostik. Im Weiteren wurde von den Experten auf die Frage zur Abklärungsdiagnostik (Verifizierung der SMN1-Gendeletion sowie die Bestimmung der SMN2-Genkopienzahl) einheitlich geantwortet, dass nach dem derzeitigen medizinischem Wissensstand z. B. das ‚multiplex ligation-dependent probe amplification‘ (MLPA)- Verfahren angewendet wird.

Für das SMA-Screening können Testverfahren in Form von CE- zertifizierten Medizinprodukten als auch sogenannte hausinterne Standardprozeduren („In-house SOPs“) zur Anwendung kommen. Die Anwendung von hausinternen Standardprozeduren als Messverfahren setzt voraus, dass für diese – unbeschadet der daneben geltenden sonstigen gesetzlichen Anforderungen (z. B. MPG) und auch denen nach der Richtlinie der Bundesärztekammer (Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen in der Fassung vom 18.10.2019)<sup>14</sup> – auch eine Qualitätssicherung in Form von geeigneten

---

<sup>13</sup> Grundlage des IQWiG Abschlussbericht S18-02, Stand: 27.02.2020, Tabelle 41 auf der Seite 91

<sup>14</sup> Deutsches Ärzteblatt | DOI: 10.3238/aerztebl.2019.rili\_baek\_QS\_Labor20192312 | Seite A1-A33

Ringversuchen sichergestellt ist, in welchen ausschließlich homozygote Befunde verwendet werden. Bislang werden Ringversuche durchgeführt, die auch den Befund einer heterozygoten Anlagenträgerschaft beinhalten. Im Screening werden jedoch nur homozygote Befunde erhoben.

Wie im Pilotprojekt Czibere et al. 2019 dargestellt, kann mit dem Laborverfahren PCR bereits anhand der ersten Trockenblutkarte (TBK) und einer entsprechenden internen Validierung aus derselben TBK zuverlässig zwischen auffälligem und unauffälligem (negativen) Screeningbefund unterschieden werden. Auffällige Befunde sind ausschließlich homozygote Deletionen im SMN1-Gen. Eine zweite Laboruntersuchung im Rahmen des Screenings anhand einer zweiten Blutprobe – wie sie i.d.R. für alle weiteren Zielerkrankungen bei auffälligem ersten Screening im ENS gemäß § 18 Absatz 2 der Kinder-RL durchgeführt werden muss – ist daher nicht erforderlich (vgl. Anlage 2 des Abschlussberichts).

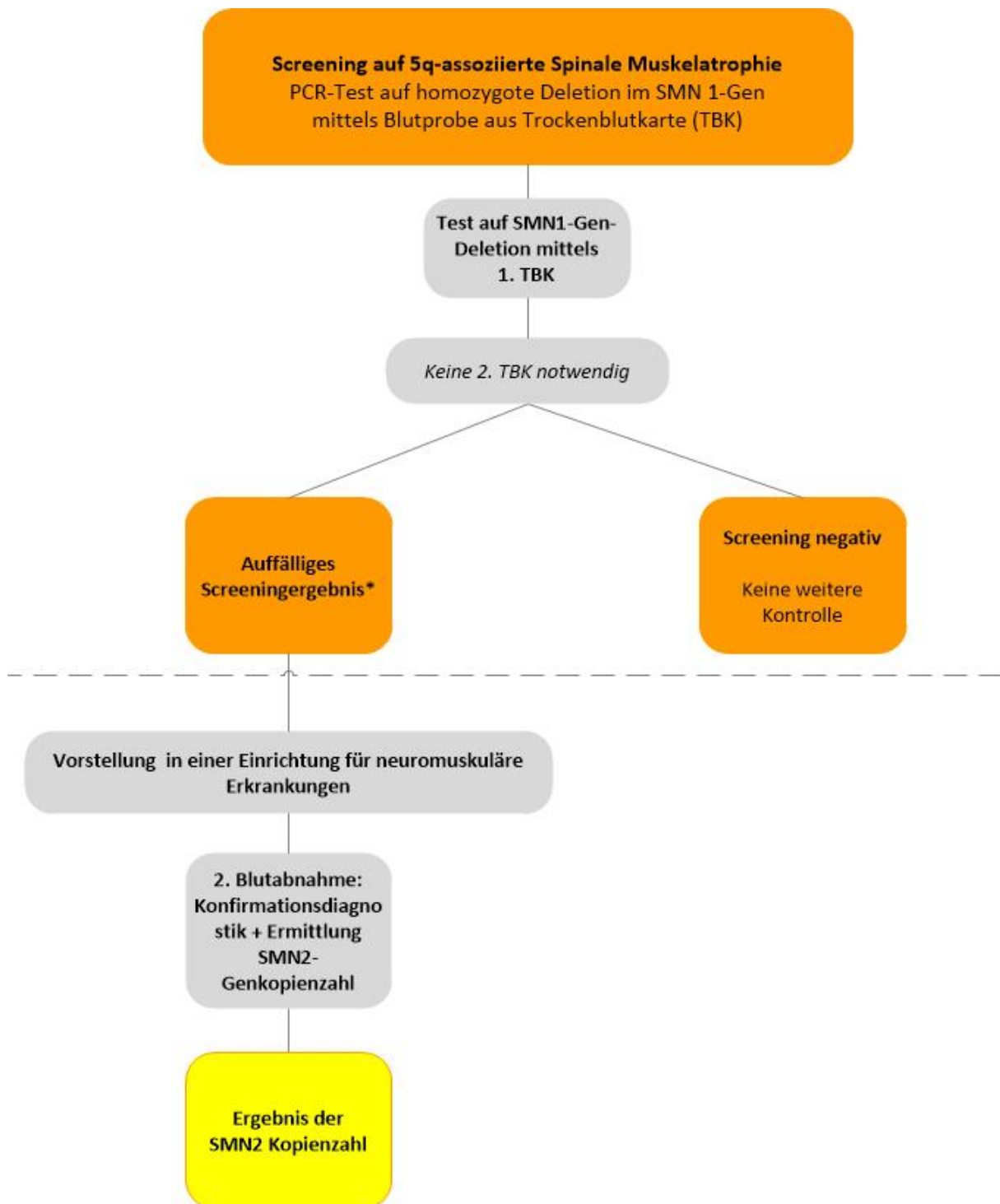
Dementsprechend kann auf eine zweite Blutabnahme beim Kind verzichtet und die Eltern können bei einem auffälligen Screeningbefund ihres Kindes direkt zur Abklärungsdiagnostik überwiesen werden. Dieses Vorgehen führt zu einer Zeitersparnis und somit auch zur Verkürzung der Verunsicherung der Eltern vom Zeitpunkt des Screeningbefunds bis zum Ergebnis der Abklärungsdiagnostik (vgl. Abbildung 2).

Ungefähr 4 % der Neugeborenen mit SMA werden als falsch negativ befundet, da sie eine Deletion auf einem Allel des SMN1-Gens und eine Punktmutation auf dem anderen Allel haben. Für diese Mutationen ist derzeit kein Hochdurchsatzlaborverfahren verfügbar.

Die Regelungen in § 20 der Kinder-RL zum Zeitpunkt der Probenentnahmen gelten uneingeschränkt für das Screening auf SMA.

In § 18 Absatz 2 erfolgte eine Klarstellung zu den etablierten Grundsätzen des Screening-Verfahrens. Nach einem ersten auffälligen Befund ist eine interne Validierung durchzuführen.





\* Homozygote Deletion im SMN 1-Gen

Abbildung 2. Darstellung des Screeningablaufs für die Zielerkrankung spinale Muskelatrophie im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings. Das Screening endet mit der Übermittlung des auffälligen Befundes bzw. mit dem negativen Screeningergebnis.

In der zum Publikationszeitpunkt<sup>15</sup> noch laufenden deutschen Studie Czibere et al. 2019 konnte gezeigt werden, dass eine sichere, präsymptomatische Diagnose der SMA durchführbar ist. In der Auswertung der Filterkartenblutproben wurden in dieser Studie bislang 30 Neugeborene mit SMA identifiziert. Das SMA-Screening kann mit Trockenblutkarten durchgeführt werden. Für das Erweiterte Neugeborenen-Screening gemäß Kinder-RL wird in der 36. bis 72. Lebensstunde Venen- oder Fersenblut gewonnen, auf Filterpapierkarten getropft und hinsichtlich anderer Zielerkrankungen untersucht. Die SMA soll als weitere Zielerkrankung im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings diagnostiziert werden.

In der Abklärungsdiagnostik erfolgt die Ermittlung der SMN2-Genkopienzahl sowie die Verifizierung einer homozygoten SMN1-Deletion. In Abhängigkeit dieser Befunde wird auf der Basis der aktuellen medizinischen Erkenntnisse das weitere therapeutische Vorgehen gemeinsam mit den Eltern fachärztlich entschieden. Dies bezieht Entscheidungen zur medikamentösen Therapie, zu rehabilitativen, orthopädischen und psychologischen Maßnahmen sowie Maßnahmen zum Muskelerhalt, zur Unterstützung der Atmung und der Ernährung ein.

#### **A-2.5 Notwendigkeit für die Aufnahme von 5q-assoziierten SMA als 16. Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening**

Insbesondere durch einen präsymptomatischen Behandlungsbeginn kann eine bessere Entwicklung hinsichtlich des Erreichens von motorischen Meilensteinen bei den Kindern mit SMA erreicht werden. Aufgrund der nachweislichen Gefahr der Degeneration der Motoneuronen bis zum Auftreten von ersten klinischen Symptomen und der Erkenntnis, dass bei bereits aufgetretener klinischer Symptomatik eine Therapie nur noch eingeschränkt erfolgreich ist, besteht die Notwendigkeit die SMA als 16. Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS) aufzunehmen.

Die Regelungen zum ENS wurden durch den Beschluss des G-BA vom 16. Dezember 2010 an das Gendiagnostikgesetz angepasst.

Bei den bisherigen Zielerkrankungen des ENS handelt es sich um Stoffwechselfekte, endokrine, immunologische und hämatologische Störungen, die bei frühzeitiger Diagnose gut behandelt werden können. Der Erfolg des Screenings ist insbesondere abhängig von der Zuverlässigkeit der Befundergebnisse und der Schnelligkeit, mit der in Verdachtsfällen die Abklärungsdiagnostik durchgeführt und die therapeutischen Maßnahmen eingeleitet werden.

Bei dem Screening auf SMA handelt es sich um eine genetische Reihenuntersuchung, die den Regelungen des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) unterfällt (vgl. § 3 Nr. 1a i. V. m. § 9 GenDG). Die Regelungen zum ENS (§§ 13 ff. Kinder-RL) weichen – aufgrund des medizinisch notwendigen frühestmöglichen Behandlungsbeginn – teilweise von den Anforderungen des GenDG ab. Die Möglichkeit der Abweichung ist nur in begründeten Einzelfällen zulässig, wenn alle zumutbaren Möglichkeiten zur Einhaltung der Vorgaben ausgeschöpft wurden. Unbeschadet und in Kenntnis dessen ist es dennoch vorliegend geboten, das Screening auf SMA im Rahmen des ENS vorzunehmen.

Das Ergebnis der Abklärungsdiagnostik (vgl. Abbildung 2) nach auffälligem Screeningbefund soll frühestmöglich vorliegen, um die komplexen therapeutischen Maßnahmen einleiten zu können. Hierzu werden die bewährten Benachrichtigungsstrukturen des ENS verwendet. Dadurch soll die Durchführung der Abklärungsdiagnostik unverzüglich sichergestellt werden,

---

<sup>15</sup> IQWiG Abschlussbericht S18-02, Stand: 27.02.2020

um die sich daran anschließenden Maßnahmen – insbesondere die abschließende Diagnostik, die umfangreiche Aufklärung sowie die Erstellung eines umfangreichen multiprofessionellen Behandlungsplans (inkl. Impfplanung) zeitnah sicherzustellen.

Der frühestmöglichen Diagnose der SMA - soweit möglich in einer präsymptomatischen Phase - und den sich unmittelbar anschließenden Behandlungsstrategien im Neugeborenenalter wird eine hohe Relevanz zugeschrieben, da genau dadurch die Mortalität und Morbidität der SMA im Vergleich zu einer späteren Diagnosestellung entscheidend reduziert wird. Nach bisherigen Ergebnissen können Kinder mit schweren Formen der SMA, die ohne frühzeitige Therapieeinleitung nicht einmal das Sitzen als motorischen Meilenstein erlernen, sich durch eine präsymptomatische Therapie nahezu motorisch normal entwickeln.

Daher wird vorliegend das Screening auf SMA den Zielerkrankungen im Rahmen des ENS zugeordnet mit der Folge, dass in den Ausnahmefällen einer nicht-ärztlich geleiteten Geburt eine dem GenDG unterfallende Untersuchung nach den Vorgaben der §§ 13-28 Kinder-RL durchgeführt werden kann.

Mit Integration in das bestehende ENS als 16. Zielerkrankung wird zum frühestmöglichen Zeitpunkt ein Behandlungsbeginn ermöglicht. Das schließt sowohl die medikamentöse Therapie als auch eine erforderliche Vorbereitungsdauer für den Behandlungsbeginn nach Diagnosestellung ein. Dabei wird auf bereits in der Versorgung existierende Strukturen, wie akkreditierte Labore für die Screeningdiagnostik sowie flächendeckend wohnortnahe Kliniken, als auch spezialisierte neuromuskuläre Einrichtungen für die Abklärungsdiagnostik und Weiterbetreuung der Kinder und Eltern zurückgegriffen, wie im Expertengespräch überzeugend dargelegt wurde. Als seltene, schwere, neuromuskuläre Erkrankung erfordert die SMA für die Behandlung spezielles fachärztliches Wissen. Die bundesweit verteilten Kliniken mit neuromuskulärer fachärztlicher Expertise bieten eine multiprofessionelle und fachärztliche Versorgung für diese Patientengruppe.

Die Elterninformation für das ENS wird entsprechend angepasst, so dass die Aufklärung durch die durchführenden Leistungserbringer und die Einwilligung der Eltern für das Screening auf SMA im Rahmen des ENS erfolgen kann. Screening auf Krankheiten ist immer mit Verunsicherung verbunden und führt zu Ängsten vor dem Ergebnis. Das ENS ist in der Bevölkerung akzeptiert. Das Screening wird bei fast 100 % aller Neugeborenen vorgenommen.

Daher wird mit dem gegenständlichen Beschluss das Screening auf SMA als 16. Zielerkrankung in das ENS im § 17 Absatz 1 Kinder-RL aufgenommen.

## **A-2.6 Evaluation**

Die Erarbeitung eines Evaluationskonzeptes unter Berücksichtigung der aktualisierten Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Absatz 2 Nr. 6 GenDG<sup>16</sup> schließt sich an die Einführung des Screenings auf SMA an. Eine Erstevaluation des Screenings auf SMA ist frühestens 3 Jahre und spätestens 5 Jahre nach Einführung geplant. Es wird davon ausgegangen, dass zu diesem Zeitpunkt ausreichend Daten für eine Auswertung vorliegen werden. Qualitätssichernde Daten sind gemäß § 26 Kinder-RL für das Screening zu erheben. Geplant ist die Beauftragung einer Forschungseinrichtung. In diesem Zusammenhang ist zu prüfen, ob eine

---

<sup>16</sup> GEKO-RL: [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL\\_Reihenuntersuchung.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Reihenuntersuchung.pdf?__blob=publicationFile)

Datennutzung des SMARtCARE-Registers ([www.smartcare.de](http://www.smartcare.de)) sowie weiterer anwendungs-  
begleitender Datenerhebungen ermöglicht werden kann.

### **A-2.7 Wirtschaftlichkeit**

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung einer Früherkennung auf SMA bei Neugeborenen ist es prinzipiell notwendig, in einem erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne diese Methode sowie andererseits die Auswirkungen ihres Einsatzes zu quantifizieren, um schließlich die beiden Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden.

Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit nicht zur Verfügung stehen, konnte keine dieser Methode entsprechende Bewertung der Wirtschaftlichkeit vorgenommen werden.

### **A-2.8 Fazit für SMA-Screening**

Aufgrund der ersten Einschätzungen, der Erkenntnisse der Nutzenbewertung des IQWiG sowie unter Einbindung von Experten werden die Voraussetzungen nach § 26 Absatz 2 i.V.m. §§ 25 Absatz 3, 135 Absatz 1 SGB V für ein Screening auf 5q-assoziierte SMA bei Neugeborenen als erfüllt angesehen. Der G-BA kommt zu dem Ergebnis, das Screening auf 5q-assoziierte SMA bei Neugeborenen als 16. Zielerkrankung für das ENS einzuführen.

## **A-3 Würdigung der Stellungnahmen**

### **A-3.1 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Absatz 5 SGB V sowie nach § 92 Absatz 7d SGB V**

Der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) hat am 8. Oktober 2020 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Absatz 5, 5a und § 92 Absatz 7d SGB V beschlossen. Am 8. Oktober 2020 wurde das Stellungnahmeverfahren mit einer Frist bis zum 29. Oktober 2020 eingeleitet. Darüber hinaus wurde am 12. November 2020 vom UA MB eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich Änderungen am Beschlussentwurf ergeben. Zur Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen wird auf die Kapitel B-6 und B-7 im Abschlussbericht verwiesen.

### **A-3.2 Stellungnahmeverfahren nach § 16 Absatz 2 Gendiagnostikgesetz**

Gemäß § 16 Absatz 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG) darf mit einer Reihenuntersuchung nur begonnen werden, wenn die Gendiagnostik-Kommission (GEKO) die Untersuchung in einer schriftlichen Stellungnahme bewertet hat.

Die GEKO hat mit Schreiben vom 26. Oktober 2020 Hinweise zum Beschlussentwurf übersandt und darauf aufmerksam gemacht, dass diese noch nicht die Stellungnahme der GEKO nach § 16 Absatz 2 GenDG darstellt.

Der G-BA hat nach der Beschlussfassung vom 17. Dezember 2020 die entsprechenden Beschlussunterlagen der GEKO zur Einholung der Stellungnahme nach § 16 Absatz 2 GenDG übersandt.

Die GEKO hat mit Schreiben vom 29. Januar 2021 die Stellungnahme nach § 16 Absatz 2 GenDG übermittelt.

Eine genetische Reihenuntersuchung auf SMA nach dem der GEKO vorliegenden Beschluss vom 17. Dezember 2020 wird von der GEKO befürwortet.

#### A-4 Bürokratiekostenermittlung

Mit der Ergänzung des Neugeborenen-Screenings um ein Screening zur Früherkennung von 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie ergeben sich keine neuen Informationspflichten für Leistungserbringer. Gemäß § 22 Absatz 2, 5 Kinder-RL ist vorgesehen, dass bei Verdacht auf das Vorliegen einer Zielkrankheit Datum und Uhrzeit der Befundübermittlung, der Informationsempfänger und das vereinbarte Vorgehen zu dokumentieren sind. Da diese Dokumentation nur bei positiven Befunden zu erfolgen hat und aufgrund der Seltenheit des Vorliegens einer SMA (Inzidenz ca. 1/6.000 bis 1/11.000 Neugeborene) nur wenige positive Befunde im Jahr zu erwarten sind, sind die zusätzlichen Bürokratiekosten gering und werden daher nicht quantifiziert.

#### A-5 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand
27.08.2018		Antrag der Patientenvertretung nach § 140f SGB V auf Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf spinale Muskelatrophie
22.11.2018	Plenum	Beschluss zur Einleitung des Beratungsverfahrens auf Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf spinale Muskelatrophie
13.12.2018	UA MB	Beschluss zur Veröffentlichung des Beratungsthemas ‚Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie‘ im Bundesanzeiger
13.12.2018	UA MB	Beauftragung des IQWiG mit der Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie
23.10.2019		Vorlage IQWiG-Vorbericht S18-02
23.01.2020	UA MB	Beauftragung Expertenanhörung in der AG Kinder
27.02.2020		Vorlage des IQWiG-Abschlussberichtes S18-02 ‚Neugeborenen-screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie‘

08.10.2020	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Absatz 5, 5a sowie 92 Absatz 7d SGB V
12.11.2020	UA MB	Mündliche Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen
26.11.2020	UA MB	Würdigung der mündlichen Stellungnahmen, Abschluss der vorbereitenden Beratungen, Beschlussempfehlung
17.12.2020	Plenum	Beschlussfassung
29.01.2021		Eingang Stellungnahme GEKO nach § 16 Absatz 2 GenDG
25.02.2021		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Absatz 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
31.03.2021		Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger
01.04.2021		Inkrafttreten des Beschlusses

### A-6 Fazit

Aufgrund der ersten Einschätzungen, der Erkenntnisse der Nutzenbewertung des IQWiG sowie unter zusätzlicher Einbindung von Experten erfolgte eine ausführliche Nutzen-Schadensabwägung und Prüfung, ob und wie das Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie in das bestehende ENS als eine 16. Zielerkrankung integriert werden kann.

Im Ergebnis soll das Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie in das bestehende ENS als 16. Zielerkrankung integriert werden. Die bundesweit verteilten Kliniken mit neuromuskulärer fachärztlicher Expertise bieten eine multiprofessionelle und fachärztliche Versorgung für diese Patientengruppe.

## **A-7 Beschluss zur Änderung der Kinder-Richtlinie**

Veröffentlicht im Bundesanzeiger Allgemeiner Teil am 31. März 2021.

### **Beschluss**

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Neugeborenenenscreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie**

Vom 17. Dezember 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2020 beschlossen, die Kinder-Richtlinie in der Fassung vom 18. Juni 2015 (BAnz AT 18.08.2016 B1), die durch die Bekanntmachung vom 20. November 2020 (BAnz AT 29.03.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Richtlinie wird wie folgt geändert:

1. In § 13 Absatz 1 Satz 1 und Absatz 2 werden jeweils die Wörter „Blut- und Immunsystems“ durch die Wörter „Blutsystems, Immunsystems und neuromuskulären Systems“ ersetzt.
2. § 17 wird wie folgt geändert:
  - a) Dem Absatz 1 wird folgende Nummer 16 angefügt:  
„16. 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)“
  - b) Absatz 2 wird wie folgt geändert:
    - aa) Nach Satz 3 wird folgender Satz eingefügt:  
„Das Screening auf die Zielerkrankung Nummer 16 erfolgt mittels PCR zum Nachweis einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion.“
    - bb) In dem neuen Satz 5 wird das Wort „SCID-Screening“ durch die Wörter „SCID- und SMA-Screening“ ersetzt und werden die Wörter „als Messmethoden“ gestrichen.
3. § 18 wird wie folgt geändert:
  - a) Absatz 2 Satz 1 wird wie folgt gefasst:  
„Zur zuverlässigen Diagnose ist bei einem ersten auffälligen Befund, der durch eine interne Validierungsuntersuchung aus der ersten Trockenblutkarte bestätigt wurde, eine zweite Laboruntersuchung anhand einer zweiten Trockenblutkarte durchzuführen.“
  - b) Absatz 3 Satz 1 und 2 werden wie folgt gefasst:  
„Abweichend von Absatz 2 ist für die Zielerkrankungen Sichelzellerkrankheit und 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie gemäß § 17 Absatz 1 Nummer 15 und 16 keine zweite Laboruntersuchung anhand einer zweiten Trockenblutkarte, sondern lediglich eine interne Validierungsuntersuchung aus der ersten Trockenblutkarte durchzuführen. Ist diese Validierung ebenfalls auffällig, gilt das Screening als positiv und es ist eine dem Befund angemessene unverzügliche Abklärungsdiagnostik und gegebenenfalls Therapieeinleitung zu veranlassen.“

4. § 22 wird wie folgt geändert:

a) In Absatz 1 Satz 1 werden nach dem Wort „Sichelzellkrankheit“ die Wörter „und 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie“ und nach der Angabe „Nummer 15“ die Angabe „und 16“ eingefügt.

b) In Absatz 1 Satz 4 und Absatz 5 Satz 4 werden jeweils nach dem Wort „immunologischen“ die Wörter „oder neuromuskulären“ eingefügt.

5. In § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 2 werden nach dem Wort „immunologischen“ die Wörter „oder neuromuskulären“ eingefügt.

6. Anlage 3 wird wie folgt geändert:

a) Die Überschrift „Elterninformation zur Früherkennung von angeborenen Störungen des Stoffwechsels, des Hormon-, des Blut- und des Immunsystems bei Neugeborenen“ wird wie folgt gefasst:

„Elterninformation zur Früherkennung von angeborenen Störungen des Stoffwechsels, des Hormon-, des Blut-, des Immunsystems und des neuromuskulären Systems bei Neugeborenen“.

b) In dem Abschnitt nach der Überschrift „Auf welche Krankheiten wird untersucht?“ werden in Satz 1 nach dem Wort „Sichelzellkrankheit“ ein Komma und die Wörter „spinale Muskelatrophie (SMA)“ eingefügt.

c) Der Abschnitt nach der Überschrift „Können diese Krankheiten geheilt werden?“ wird wie folgt geändert:

aa) In Satz 1 werden nach dem Wort „endokrinen“ die Wörter „und neuromuskulären“ eingefügt.

bb) In Satz 3 wird das Wort „Einnahme“ durch das Wort „Verabreichung“ ersetzt.

d) In dem Abschnitt „Seit dem Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes im Jahr 2010 werden von der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) beim Robert Koch-Institut neu aufzunehmende Reihenuntersuchungen für genetisch bedingte Erkrankungen bewertet. Für die Reihenuntersuchungen auf Tyrosinämie Typ I, schwere kombinierte Immundefekte (SCID) und Sichelzellkrankheit hat die GEKO die Einführung der Screenings befürwortet.“ werden die Wörter „Immundefekte (SCID) und Sichelzellkrankheit“ durch die Wörter „Immundefekte (SCID), Sichelzellkrankheit und spinale Muskelatrophie (SMA)“ ersetzt.

e) Nach dem Abschnitt „Verformung der roten Blutzellen (Sichelzellen) führt zu Blutarmut, einer erhöhten Zähflüssigkeit des Blutes und einer schlechteren Sauerstoffversorgung der Organe. Langfristig Organschädigung. Akute Komplikationen u. a. Hirninfarkt, Nierenversagen, Milzinfarkt, Blutvergiftung und Blutarmut. Behandlungsansatz umfasst Aufklärung und Anleitung zu Verhaltensmaßnahmen, Infektionsprophylaxe (z. B. Impfungen), Gabe von Hydroxycarbamid, gegebenenfalls Transfusionen und gegebenenfalls als weiterer Behandlungsansatz die Stammzelltransplantation. Unbehandelt kann es etwa ab dem 3. Lebensmonat zu Symptomen kommen (Häufigkeit ca. 1/3 950 Neugeborene).“ wird folgender Abschnitt eingefügt:

„Spinale Muskelatrophie (SMA)

Mangel eines bestimmten Proteins (Survival-Motor-Neuron (SMN)-Protein) führt zu einer zunehmenden Muskelschwäche mit rückläufiger Entwicklung der Motorik und Einschränkung der Lungenfunktion. Die Therapie erfolgt medikamentös und symptomatisch (physiotherapeutisch, rehabilitativ, orthopädisch, psychologisch). Die ersten Krankheits-symptome bei Kindern mit infantiler SMA (der häufigsten und schwersten Ausprägung)



treten bis zum 6. Lebensmonat auf. Unbehandelt versterben diese Kinder innerhalb von 1 bis 2 Jahren (Häufigkeit ca. 1/6 000 bis 1/11 000 Neugeborene).“

- II. Die Änderungen treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft. Sie sind erst nach Ablauf von sechs Monaten ab ihrem Inkrafttreten anzuwenden. Bis zu diesem Zeitpunkt gilt die Richtlinie in ihrer vor dem Inkrafttreten dieses Beschlusses geltenden Fassung.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 17. Dezember 2020


Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## A-8 Anhang

### A-8.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

#### A-8.1.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger

	<b>Bundesanzeiger</b> Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz www.bundesanzeiger.de	<b>Bekanntmachung</b>
		Veröffentlicht am Montag, 17. Dezember 2018 BANZ AT 17.12.2018 B4 Seite 1 von 1
<b>Bundesministerium für Gesundheit</b>		
<b>Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung gemäß § 135 Absatz 1 in Verbindung mit § 26 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie</b>		
<b>Vom 13. Dezember 2018</b>		
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 SGB V neue ärztliche Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht bzw. verordnet werden darf.</p>		
<p>Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 22. November 2018 wird das folgende Thema beraten:</p>		
<b>„Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie“</b>		
<p>Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine erste Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.</p>		
<p>Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von <b>sechs Wochen</b> nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:</p>		
<p>sma@g-ba.de</p>		
<p>Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter: <a href="https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3517">https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3517</a>.</p>		
<p>Berlin, den 13. Dezember 2018</p>		
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss Unterausschuss Methodenbewertung</p>		
<p>Die Vorsitzende Leigemann</p>		
<p><small>Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite</small></p>		

**A-8.1.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung von Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens „Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie“**

# Fragebogen



## Gemeinsamer Bundesausschuss

### Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragebogens zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zum Nutzen, zur Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte legen Sie Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen zu Grunde.

Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung der Methode in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den G-BA sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Einschätzung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Einschätzung daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen in deutscher Sprache und nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an [sma@g-ba.de](mailto:sma@g-ba.de) zu übersenden.

Mit der Abgabe einer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie (SMA-Screening)

Krankheit	
1. Sollte ein SMA-Screening eingeführt werden? (Begründung: z. B. Prävalenz und Inzidenz in Deutschland; natürlicher Krankheitsverlauf)	
Population	
2. In welchem Alter werden verschiedene SMA-Typen (insbesondere 5q-assoziierte SMA) derzeit diagnostiziert?	
3. Wieviel Zeit vergeht vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung in Abhängigkeit von den verschiedenen SMA-Typen? Wieviel Zeit vergeht derzeit von der Diagnosestellung bis zum Beginn einer Therapie?	
4. Gibt es Besonderheiten bei Frühgeborenen?	
Intervention <sup>1</sup>	
5. Welches Ziel soll mit einem SMA-Screening erreicht werden?	
6. Welche Folgen resultieren aus der durch ein SMA-Screening bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / der Prognose? (Gibt es Unterschiede hinsichtlich des SMA-Typs?)	
7. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zu geräte-technischen Voraussetzungen) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Scree-	

<sup>1</sup> Bezieht sich auf die zu bewertende Screeningmaßnahme

# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

<p>ningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.</p> <p>8. Welche negativen Folgen sind bei einem SMA-Screening zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei (z. B. falsch positive/negative Befunde, nicht-intendierte Befunde, Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder andere diagnostizierte Erkrankungen, Abklärungsdiagnostik)?</p> <p>9. Wie viele Träger werden identifiziert?</p> <p>10. Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewahrt bleiben?</p>	
<p><b>Bisheriger Standard/ alternative Interventionen<sup>2</sup></b></p>	
<p>11. Welche Therapien sind bei der Spinalen Muskelatrophie in ihrer therapeutischen Wirksamkeit belegt und in welchem Alter des Kindes sollten sie spätestens eingeleitet werden? Welche Faktoren beeinflussen ggf. eine wirksame Therapie? Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?</p> <p>12. Gibt es derzeit nationale und internationale Empfehlungen bei welchen SMA-Typen eine präsymptomatische Therapie indiziert ist?</p> <p>13. Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination zum eindeutigen Nachweis (Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder) geeignet? Bitte geben Sie zu den von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchungen möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.</p>	

<sup>2</sup> Bezieht sich auf die zu bewertende Screeningmaßnahme

# Fragebogen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

<p>14. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?</p> <p>15. Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien zum SMA-Screening?</p>	
<b>Outcomes</b>	
<p>16. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (Angaben zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?</p>	
<b>Wirtschaftlichkeit</b>	
<p>17. Wie hoch sind die Kosten eines SMA-Screenings pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?</p> <p>18. Liegen Ihnen Kosten-Nutzen-Analysen vor?</p>	
<b>QS-Maßnahmen</b>	
<p>19. Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das SMA-Screening, die ggf. erforderliche Abklärungsdagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?</p> <p>20. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachliche/personelle/apparative Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein SMA-Screening für erforderlich?</p> <p>21. Wie sollte ein SMA-Screening organisiert sein (z.B. optimaler Testzeitpunkt, Labortestverfahren, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?</p>	
<b>Sonstige Aspekte</b>	
<p>22. Welche labortechnischen Voraussetzungen müssen beachtet werden (z.B. Geräteausstattung)?</p>	

# Fragebogen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

23. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?	
---	--

### A-8.1.3 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens

Aufgrund der Veröffentlichung im BAnz (AT 17.12.2018 B4) vom 17. Dezember 2018 sind 14 Einschätzungen eingegangen:



## Übersicht eingegangener erster Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie (SMA-Screening)

Stand: 30. Januar 2019

### Inhalt

<b>I</b>	<b>Eingegangene Einschätzungen</b> .....	<b>4</b>
<b>II</b>	<b>Antworten zum Fragebogen</b> .....	<b>5</b>
<b>A</b>	<b>Krankheit</b> .....	<b>5</b>
1.	Sollte ein SMA-Screening eingeführt werden? (Begründung: z. B. Prävalenz und Inzidenz in Deutschland; natürlicher Krankheitsverlauf) .....	5
<b>B</b>	<b>Population</b> .....	<b>14</b>
2.	In welchem Alter werden verschiedene SMA-Typen (insbesondere 5q-assoziierte SMA) derzeit diagnostiziert? .....	14
3.	Wieviel Zeit vergeht vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung in Abhängigkeit von den verschiedenen SMA-Typen? Wieviel Zeit vergeht derzeit von der Diagnosestellung bis zum Beginn einer Therapie?.....	17
4.	Gibt es Besonderheiten bei Frühgeborenen? .....	19
<b>C</b>	<b>Intervention</b> .....	<b>20</b>
5.	Welches Ziel soll mit einem SMA-Screening erreicht werden? .....	20
6.	Welche Folgen resultieren aus der durch ein SMA-Screening bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / der Prognose? (Gibt es Unterschiede hinsichtlich des SMA-Typs?).....	22
7.	Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zu gerätetechnischen Voraussetzungen) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an. ....	26
8.	Welche negativen Folgen sind bei einem SMA-Screening zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei (z. B. falsch positive/negative Befunde, nicht-intendierte Befunde, Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder andere diagnostizierte Erkrankungen, Abklärungsdiagnostik)?.....	29
9.	Wie viele Träger werden identifiziert? .....	32
10.	Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewahrt bleiben? .....	33
<b>D</b>	<b>Bisheriger Standard/ alternative Interventionen</b> .....	<b>34</b>



Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie	
11. Welche Therapien sind bei der Spinalen Muskelatrophie in ihrer therapeutischen Wirksamkeit belegt und in welchem Alter des Kindes sollten sie spätestens eingeleitet werden? Welche Faktoren beeinflussen ggf. eine wirksame Therapie? Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?.....	34
12. Gibt es derzeit nationale und internationale Empfehlungen bei welchen SMA-Typen eine präsymptomatische Therapie indiziert ist?.....	38
13. Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination zum eindeutigen Nachweis (Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder) geeignet? Bitte geben Sie zu den von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchungen möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an. ....	41
14. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?.....	43
15. Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien zum SMA-Screening?.....	45
<b>E Outcomes</b> .....	<b>45</b>
16. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (Angaben zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?.....	45
<b>F Wirtschaftlichkeit</b> .....	<b>48</b>
17. Wie hoch sind die Kosten eines SMA-Screenings pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?.....	48
18. Liegen Ihnen Kosten-Nutzen-Analysen vor?.....	50
<b>G QS-Maßnahmen</b> .....	<b>50</b>
19. Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das SMA-Screening, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?.....	50
20. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachliche/personelle/apparative Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein SMA-Screening für erforderlich?.....	52
21. Wie sollte ein SMA-Screening organisiert sein (z.B. optimaler Testzeitpunkt, Labortestverfahren, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?.....	53
<b>H Sonstige Aspekte</b> .....	<b>55</b>
22. Welche labortechnischen Voraussetzungen müssen beachtet werden (z.B. Geräteausstattung)?.....	55
23. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?.....	56
<b>III Eingegangene Einschätzung ohne Nutzung des Fragebogens</b> .....	<b>58</b>
a. Gendiagnostik-Kommission.....	58
b. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening e.V. ....	59
<b>IV Literaturlisten</b> .....	<b>60</b>
a. Cystinose Stiftung.....	60
b. DGM.....	62
c. DGGG.....	64

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie	
d. DGN .....	66
e. DGOOC/VKO .....	68
f. Biogen GmbH.....	69
g. DGKJ .....	72

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

**I Eingegangene Einschätzungen**

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am	Fragebogen (ja/nein)	Volltext-Literatur (ja/nein)
1	Prof. Dr. C. Wieg	19.12.2018	ja	nein
2	Prof. Dr. B. Wirth	15.01.2019	ja	nein
3	Gendiagnostik-Kommission	15.01.2019	nein	nein
4	Hr. T. Fiedler	19.01.2019	ja	nein
5	Cystinose Stiftung Hinweis: Die Einschätzung wird durch die Cystinose Stiftung als Projektträger des Modellprojekts „Wissenschaftliche Grundlage für ein Neugeborenen-Screening auf Cystinose und Spinale Muskelatrophie“ eingereicht. Im o.g. Projekt sind eine Reihe von Institutionen und Personen mit Expertise auf dem Gebiet der Labormedizin, des Neugeborenen-Screenings sowie der Neuropädiatrie eingebunden. Diese stehen als Ansprechpartner für die nachfolgenden Punkte des Fragebogens zur Verfügung und sind daher jeweils bei den entsprechenden Passagen benannt. Die Cystinose Stiftung finanziert eine Studie zum Screening auf Cystinose und SMA. Im Folgenden wird diese als Modellprojekt bezeichnet	24.01.2019	ja	nein
6	Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM)	24.01.2019	ja	nein
7	Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V.	25.01.2019	nein	nein
8	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	25.01.2019	ja	ja
9	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	25.01.2019	ja	nein
10	Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ)	25.01.2019	ja	nein
11	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie / Vereinigung für Kinderorthopädie (DGOOC/VKO)	28.01.2019	ja	ja
12	Biogen GmbH	28.01.2019	ja	nein
13	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) Hinweis: Die folgende Stellungnahme erfolgt durch die Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), die Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) und die Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI). Sie wurde federführend von der Screening-Kommission der DGKJ und der Gesellschaft für Neuropädiatrie erarbeitet.	28.01.2019	ja	nein
14	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	28.01.2019	ja	nein

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

**II Antworten zum Fragebogen**

**A Krankheit**

**1. Sollte ein SMA-Screening eingeführt werden? (Begründung: z. B. Prävalenz und Inzidenz in Deutschland; natürlicher Krankheitsverlauf)**

Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. C. Wieg	Nur wenn die Therapie via GBA als GKV Leistung definiert wird, sonst trifft das wesentliche Screeningkriterium nicht zu.
Prof. Dr. B. Wirth	Ein Neugeborenen-Screening sollte unbedingt eingeführt werden. Die Krankheit ist genspezifisch therapierbar, wobei der Erfolg maßgeblich vom Zeitpunkt des Therapiebeginns abhängt. Die Krankheit wird durch das Absterben der Motoneuronen im Rückenmark verursacht. Abgestorbene Motoneuronen sind irreversibel verloren. Eine präsymptomatische Therapie führt nach derzeitigem Kenntnisstand überwiegend zu einem entweder erheblich verzögerten, abgemilderten Krankheitsverlauf oder potentiell zu lebenslänglichen Ausbleiben der Erkrankung. Bei der SMA handelt es sich um eine relativ häufige autosomal rezessiv vererbte Erkrankung. Die Inzidenz liegt bei 1.6000 in Deutschland. Jeder 35. in der Allgemeinbevölkerung ist Anlageträger. In Deutschland leben aktuell ca. 4000 SMA Patienten. Es werden jährlich ca. 100 Kinder mit homozygoter SMN1-Deletion geboren, die ohne Therapie eine SMA entwickeln werden. Ca. 50% davon entwickeln die unbehandelt innerhalb von 24 Monaten meist tödlich verlaufende SMA1, ca. 30% die SMA2 (intermediäre Form mit durchschnittlich verkürzter Lebenserwartung und unbehandelt weitestgehender Immobilität), 19% die SMA3 (mildere Form mit meist Rollstuhlpflichtigkeit im fortgeschrittenen Verlauf der Erkrankung) und 1% die SMA4 (adulte Form).
Hr. T. Fiedler	Ja absolut! Prävention
Cystinose Stiftung	<p><i>Ansprechpartner für diese Frage: Prof. Dr. Müller-Felber</i></p> <p><b>Inzidenz</b> Bei der spinalen Muskelatrophie (SMA) handelt es sich unter den seltenen Erkrankungen um eine relativ häufige Erkrankung mit einer geschätzten Inzidenz weltweit zwischen 1.6.000 und 1:10.000/Lebendgeborenen (1). In Deutschland gehen Schätzungen von einer Inzidenz von 27/100.000 Lebendgeburten aus (2). Auf Basis der Daten aus dem Modellprojekt (n=140.000) ergibt sich eine erste Schätzung der Inzidenz von 1:7140 oder 14 / 100.000 gescreente Kinder mit einem 95% Konfidenzintervall von 7 bis 23 /100.000. Diese Ergebnisse liegen im nach Angaben der Literatur zu erwartenden Bereich; für eine zuverlässige Schätzung sind jedoch deutlich höhere Fallzahlen erforderlich. Vergleicht man die Zahlen der in Bayern in den sozialpädiatrischen Zentren mit SMA diagnostizierten Patienten aus den Jahren 2017, also dem Zeitraum vor Beginn des Modellprojekts mit den Zahlen von 2018 während des Modellprojektes, so ergibt sich für 2017, eine Inzidenz von 1:8237 und für 2018 1:7034. Es ist somit durch das Modellprojekt bislang zu keiner erkennbaren Zunahme der detektierten Patienten gekommen.</p> <p><b>Natürlicher Krankheitsverlauf</b> Basierend auf den maximal erreichten Fähigkeiten werden SMA-Typ 0, 1, 2, 3 und 4 unterschieden. Von der Gesamtzahl der Patienten mit SMA entfallen 58% auf SMA-Typ 1, 29% auf Typ 2 und 13% auf Typ 3 (3). Typ 0 und Typ 4 sind sehr selten. Patienten mit SMA-Typ 1 versterben im Median nach 13,5 Monaten bzw. sind ohne</p>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Beatmung über mehr als 16,5 Stunden täglich nicht überlebensfähig (4). Bei Patienten mit SMA-Typ 1, welche nur 2 SMN-2 Kopien aufweisen ist die Prognose noch schlechter als bei solchen mit 3 Kopien(4). Durch Einsatz mechanischer Beatmung sowie Ernährung über eine Gastrostomie hat sich die Überlebensrate innerhalb der ersten beiden Lebensjahre auf 70 % erhöht (5). Die Kinder weisen dennoch schwerste Behinderungen mit hochgradigen generalisierten Lähmungen auf.</p> <p>Kinder mit SMA-Typ 2 erlangen definitionsgemäß nie die Fähigkeit zu stehen oder zu gehen.</p> <p>Bei Patienten mit SMA-Typ 3 - werden erste Symptome erst nach Beginn des Laufens festgestellt. Definitionsgemäß erlernen die Patienten zumindest zeitweise das freie Gehen. Bei der Hälfte dieser Patienten ist im Verlauf des Lebens mit einem Verlust der Gehfähigkeit zu rechnen (6).</p>
<p>Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM)</p>	<p>Ein Screening auf SMA 5q sollte in jedem Fall eingeführt werden. Die Spinale Muskelatrophie führt in nahezu allen Fällen zu einer sehr schweren, fortschreitenden körperlichen Behinderung, die bis vor Kurzem unaufhaltsam war.</p> <p>Seit Juni 2017 steht eine Therapie mit Antisenseoligonukleotiden (Nusinersen) der SMA 5q in Deutschland zur Verfügung. Von der Firma Avexis wurde ein Antrag auf Zulassung einer Gensersatztherapie für Säuglinge bei der FDA gestellt. Mit der Zulassung in den USA wird im Mai 2019 gerechnet. In Europa laufen Studien mit Gensersatztherapie, außerdem Studien mit oralen Splicing-Modifiern.</p> <p>Prävalenz, Inzidenz, natürlicher Verlauf:</p> <p>Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2017 zu Prävalenz und Inzidenz schließt fast nur Studien ein, die vor der Entdeckung des Gens durchgeführt wurden.</p> <p><sup>1</sup> Orphanet J Rare Dis. 2017 Jul 4;12(1):124. doi: 10.1186/s13023-017- 0671-8. <i>Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review.</i></p> <p>Die Prävalenz wird für alle Typen auf 1-2 / 100 000 geschätzt, die Inzidenz auf 8 / 100 000.</p> <p>Eine regional begrenzte deutsche Studie schätzte die Inzidenz von Typ I auf 1 bei 10202 Lebendgeburten, die Prävalenz auf 1 in 595 362.</p> <p><sup>2</sup> Hum Genet. 1993 Apr;91(3):295-7. <i>Epidemiological data on Werdnig-Hoffmann disease in Germany (West-Thüringen).</i> Thieme A, Mitulla B, Schulze F, Spiegler AW.</p> <p>Eine weitere regional begrenzte deutsche Studie schätzte die Inzidenz der chronischen SMA auf 1 in 9420 Lebendgeburten, die Prävalenz auf 1624 / 100 000.</p> <p><sup>3</sup> Hum Genet. 1994 Mar;93(3):344-6. <i>Chronic childhood spinal muscular atrophy in Germany (West-Thüringen)--an epidemiological study.</i> Thieme A, Mitulla B, Schulze F, Spiegler AW.</p> <p>Natürlicher Verlauf:</p> <p>Hier bestehen starke Unterschiede zwischen dem Typ I mit einer sehr kurzen Lebenserwartung (Median 12 Monate) und den Typen II und III. Bei Typ II erreichen ca. 70 – 90% das 20. LJ, die LE beim Typ III wird auf fast normal geschätzt. Allen gemeinsam ist das Fortschreiten der Erkrankung, fast jeder Patient braucht einen Rollstuhl, alle Typ I und sehr viele Typ II-Patienten brauchen im Krankheitsverlauf eine Beatmung, entweder nichtinvasiv mit Maske (NIV) oder mittels Tracheotomie. Sehr viele Patienten brauchen im Krankheitsverlauf zur Ernährung eine PEG-Sonde. Geistig sind alle Patienten völlig unbeeinträchtigt, viel haben studiert.</p>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Eine neuere Arbeit kommt zu einem medianen Überleben von 8 Monaten bei Typ I mit 2 SMN2-Kopien.  <sup>4</sup> Ann Neurol. 2017 Dec;82(6):883-891. doi: 10.1002/ana.25101. Epub 2017 Dec 8. <i>Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy.</i>                      Kolb SJ, NeuroNEXT Clinical Trial Network on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators.</p> <p>Eine Arbeit aus 2018 stellte einen kontinuierlichen Funktionsverlust bei allen Typen und jedem Lebensalter fest:  <sup>5</sup> Eur J Neurol. 2018 Mar;25(3):512-518. doi: 10.1111/ene.13534. Epub 2018 Feb 2.  <i>Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c-4.</i>                      Wadman RI, Wijngaarde CA, Stam M, Bartels B, Otto LAM, Lemmink HH, Schoenmakers MAGC, Cuppen I, van den Berg LH, van der Pol WL.</p>
<p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)</p>	<p>Inzidenz in Deutschland etwa zehn auf 100.000 Lebendgeborene<sup>1</sup>; bei einer Geburtenzahl von 784.901 im Jahr 2017<sup>2</sup> sind das rund 80 Erkrankungen an SMA. Die SMA gehört damit definitionsgemäß zu den seltenen Erkrankungen; sie ist die zweithäufigste autosomal rezessive Erkrankung nach der Mukoviszidose in Deutschland<sup>3</sup>. Die Erkrankung ist bisher nicht heilbar und ist je nach Typ mit einer deutlich eingeschränkten Lebenserwartung verbunden. Nachdem erstmals eine kausale Therapie mit einem Antisense-Oligo-Nukleotid (ASO) (Nusinersen) zur Verfügung steht<sup>4,5,6</sup>, die die besten Ergebnisse zeigt, wenn sie begonnen wird, bevor erste Symptome festzustellen sind<sup>7,11</sup>, muss eine Früherkennung, die für den schwersten Typ 1 am besten im Neugeborenenalter erfolgen sollte, erwogen werden. Grundsätzlich ist dabei zu bedenken, dass die Schwere der Erkrankung, die Invasivität der Therapie, die möglichen Nebenwirkungen der Therapie, die Konsequenzen bei Nichtinanspruchnahme der Therapie sowie die möglichen Konsequenzen aus der Neuentdeckung einer genetischen Erkrankung für die Familie einen hohen Beratungs- und Betreuungsaufwand erfordern. Ob dieser Aufwand an Information, Beratung und Betreuung der Familien in den gegenwärtigen Strukturen in Deutschland gewährleistet ist, sollte im Vorfeld überprüft werden (s. Frage 19).</p>
<p>Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)</p>	<p>1. Ja.                      Begründung:                      Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) ist mit einer klinischen Häufigkeit von ca. 1:8.000 - 1:10.000 betroffenen Individuen und einer Überträgerfrequenz von ca. 1:50 Personen bis jetzt die häufigste zum Tode führende Erkrankung des frühen Kindesalters. Ca. 60% der betroffenen Kinder leiden an einer SMA Typ I, ca. 30% an Typ II und ca. 10% an Typ III; Typ 0 und IV treten sehr selten auf (Glascock 2018). Die SMA Typ I ist durch einen Krankheitsbeginn innerhalb der ersten Lebensmonate gekennzeichnet, unbehandelt sterben mehr als 90% der Patienten mit SMA Typ I vor Erreichen des zweiten Lebensjahres.                      Mit einem zur Verfügung stehenden Medikament (Antisense-Oligonukleotid Nusinersen) sowie weiteren Therapieoptionen zur Behandlung der 5q-spinalen Muskelatrophie, die aktuell in klinischen Studien erprobt werden bzw. deren Zulassung bei FDA und EMA bereits beantragt wurde (small molecules, AAV-Vektor assoziierte Gen-Therapien), sollte die Diagnose dieser schwerwiegenden und oft früh letal endenden Erkrankung möglichst frühzeitig gestellt werden, um eine Behandlung (insbesondere bei SMA Typ 1) möglich schnell einleiten zu können. Der Erfolg und</p>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>damit das Ansprechen der Gentherapie werden voraussichtlich ebenfalls vom Zeitpunkt der Applikation abhängen. Das präsymptomatische Zeitfenster sollte zur Einleitung der zur Verfügung stehenden Therapie genutzt werden, um die Degeneration der Motoneurone und damit irreversible Behinderungen möglichst zu vermeiden. Da die meisten Patienten nach der Geburt keine Symptome zeigen, ein Großteil aber bereits innerhalb der ersten Lebensmonate erkrankt, wird eine Diagnostik durch Neugeborenen-Screening als der einzig gangbare Weg gesehen, um einem großen Teil dieser Patienten eine schwere Behinderung zu ersparen.</p> <p><i>Bertini et al. Efficacy and safety of nusinersen in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): Interim results from the NURTURE study. Eur J Paediatr Neurol 2017;21:14.</i></p> <p><i>Pechmann et al. Evaluation of Children with SMA Type 1 under treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany. J Neuromuscul Dis. 2018;5:135-143.</i></p> <p><i>Foust et al. Rescue of the spinal muscular atrophy phenotype in a mouse model by early postnatal delivery of SMN. Nat Biotechnol. 2010;28:271-274.</i></p> <p><i>Kariya et al. Requirement of enhanced Survival Motoneuron protein imposed during neuromuscular junction maturation. J Clin Invest. 2014;124:785-800.</i></p> <p><i>Glascok 2018</i></p>
<p>Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ)</p>	<p>Ziel des Neugeborenen-Screenings ist die Früherkennung von Erkrankungen, deren Folgen durch eine frühzeitige Behandlung relevant vermindert oder gar verhindert werden können.</p> <p>Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist die häufigste, genetisch bedingte Todesursache bei Kindern. Sie tritt mit einer Häufigkeit von ca. 1:10.000 auf. Sie wird autosomal-rezessiv übertragen mit einer Trägerhäufigkeit von 1:50. Durch eine Degeneration der alpha-Motoneurone im Rückenmark entwickelt sich eine proximal betonte Muskelschwäche bei gleichzeitig normaler kognitiver Entwicklung. Die häufigste klinische Verlaufsform SMA Typ 1 (ca. 60%) führte in der Vergangenheit meist innerhalb der ersten beiden Lebensjahre zum Tod.</p> <p>Seit der Zulassung des krankheitsmodifizierenden Medikaments Nusinersen (Juni 2017) hat sich die Prognose des Krankheitsverlaufs deutlich verändert. Insbesondere bei frühzeitigem Behandlungsbeginn lassen sich erhebliche und anhaltende Verbesserungen der motorischen Entwicklung erzielen. Die besten Ergebnisse lassen sich bei einem prä-symptomatischen Beginn erzielen, wobei die Daten der entsprechenden Studie (NUTURE, clinical trials: NCT02386553) bislang noch nicht abschließend veröffentlicht wurden.</p> <p>Neben der vorliegenden Behandlungsmöglichkeit mit Nusinersen besteht die Aussicht auf eine weitere Therapie mittels Gentherapie. Der Beginn der entsprechenden Zulassungsstudie wird in diesem Jahr (2019) erwartet. Die bisherige vorliegende Studie zu diesem Verfahren (Mendell et al, 2017) ergab äusserst positive Ergebnisse.</p> <p>Zusammenfassend liegt für die SMA inzwischen eine Behandlungsmöglichkeit vor, die den Krankheitsverlauf insbesondere bei frühem Therapiebeginn entscheidend</p>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>positiv beeinflusst. Die Aufnahme der SMA in das Neugeborenen-Screenings würde daher einen wichtigen Beitrag dazu liefern, die Diagnose früh zu stellen und damit eine Therapie frühestmöglich zu beginnen.</p>
<p>Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie / Vereinigung für Kinderorthopädie (DGOOC/VKO)</p>	<p>Bei der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophien (SMA) handelt es sich um eine klinisch heterogene Erkrankung. Die neuropathologischen Veränderungen umfassen degenerative Veränderungen im Bereich der Vorderhornzellen. Sie wird durch Deletion oder Mutation im telomerischen Survival-Motor-Neuron-Gen (telSMN-Gen, SMN1) auf dem Chromosom 5q verursacht. Bei klinischem Verdacht beweist eine homozygote Deletion oder eine Punktmutation des telSMN-Gens (SMN1) eine proximale autosomal-rezessive SMA.</p> <p>Die Inzidenz der SMA im Kindes- und Jugendalter wird auf 1:6.000 bis 1:25.000 und die Prävalenz chronischer SMA (Typ II und III) mit ca. 1,3:100.000 geschätzt.</p> <p>Die Leitsymptome der proximalen SMA sind muskuläre Hypotonie, proximal betonte Muskelschwäche und generalisierte Areflexie bei mental normaler Entwicklung. Die Erkrankung ist progredient, die Krankheitsverläufe sind jedoch sehr variabel. Es werden unterschiedlich lange Phasen langsamer Progredienz bzw. des Stillstandes der Erkrankung beobachtet.</p> <p>An den oberen Extremitäten werden sowohl Ellenbogen-, Schulter- und Handgelenkkontrakturen als auch hypermobile, überstreckbare Gelenke (oft Handgelenke) beobachtet.</p> <p>Bei nichtgehfähigen Patienten oder frühem Gehverlust treten häufig ausgeprägte Beugekontrakturen von Hüft- und Kniegelenken sowie Fußdeformitäten auf.</p> <p>Bei primärer oder früher sekundärer Geh- und Stehfähigkeit entwickeln viele SMA-Patienten Hüftdislokationen bis hin zu vollständigen Luxationen. Eine Subluxation beginnt beim Typ II oft im Alter zwischen zwei und vier Jahren. SMA Patienten mit erhaltener Steh- oder Gehfähigkeit weisen dagegen in der Regel keine Hüftdislokationen auf.</p> <p>Bei den Patienten besteht in Abhängigkeit vom Mobilitätsgrad eine hohe Prävalenz der Skoliosenentwicklung (fast 100% bei Steh- und Gehunfähigkeit). Gehunfähige entwickeln in einem kürzeren Zeitraum ausgeprägtere Wirbelsäulendeformitäten als noch geh- und stehfähige Patienten.</p> <p>Die Patienten erleiden oft spontan oder bei Bagatelverletzungen, z. B. während der Transfer oder bei der Lagerung Frakturen bei ausgeprägter Mineralisationsstörung mit Osteopenie. Am häufigsten werden suprakondyläre Femurfrakturen beobachtet.</p> <p>Die symptomatische kinderorthopädische Behandlung spielt eine sehr wichtige Rolle im Verlauf der SMA. Zu den wichtigsten Zielen der Therapie gehört die Prävention der Kontrakturen sowie eine möglichst lange Erhaltung der Alltagsaktivitäten, der Mobilität, der Steh-, Geh- und Sitzfähigkeit.</p> <p>Die Behandlung soll wegen der prophylaktischen Bedeutung so früh wie möglich begonnen werden. Sie umfasst konservative Methoden, wie z.B. Physiotherapie, Orthesen- und Hilfsmittelversorgung sowie Operationen zur Stabilisierung der Wirbelsäule und Behandlung von Kontrakturen der unteren Extremitäten. Entscheidend in der Betreuung der SMA-Patienten ist auch die frühzeitige Prophylaxe und Behandlung der respiratorischen Insuffizienz mit regelmäßiger Durchführung von Atemtherapie, Erlernen von Atem- und Hustentechniken und Eigenübungen sowie der rechtzeitige Beginn mit einer apparativ-assistierten Beatmung.</p> <p>Der Krankheitsverlauf und vor allem die Lebensqualität der Patienten kann durch bereits etablierte symptomatische medizinische Maßnahmen entscheidend verbessert werden.</p> <p>Aus kinderorthopädischer Sicht ist die Einführung eines SMA-Screenings grund-</p>



Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort																																				
	<p>sätzlich zu befürworten.</p> <p>Immer wieder finden sich Kinder, die in der kinderorthopädischen Sprechstunde aufgrund progredienter manifester Funktionseinschränkungen undiagnostiziert vorgestellt werden, bei denen aufgrund der klinischen Symptomatik der Verdacht auf eine SMA geäußert wird. Eine weitere neuropädiatrische Diagnostik wird erst vom Orthopäden veranlasst. Gleichzeitig seit der Einführung der kausalen Therapie durch intrathekale Gabe von Nusinersen (Spinraza) 2018 lässt sich bei den behandelten SMA-Patienten in vielen Fällen eine klinisch erkennbare und relevante positive Beeinflussung des Verlaufes beobachten. In diesem Zusammenhang gewinnt natürlich eine Diagnosestellung und der kausale Therapiebeginn zum frühestmöglichen Zeitpunkt an Bedeutung. Da diese Therapieoption erst seit 2018 zur Verfügung steht, liegen uns diesbezüglich noch keine ausreichenden Studien vor.</p> <p>Klassifikation und Prognose der proximalen spinalen Muskelatrophien</p> <table border="1" data-bbox="539 779 1300 1171"> <thead> <tr> <th colspan="2">Typen der proximalen SMA</th> <th>Manifestationsalter</th> <th>Funktionserwerb</th> <th>Lebenserwartung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Ia</td> <td rowspan="3">schwer</td> <td rowspan="3">pränatal (30%) bis 3-6 Monate</td> <td rowspan="3">kein Drehen und Sitzen</td> <td>&lt; 30 Monate = 100 %</td> </tr> <tr> <td>&lt; 18 Monate = 95 %</td> </tr> <tr> <td>&lt; 7 Monate = 50 %</td> </tr> <tr> <td>Ib</td> <td>weniger schwer</td> <td>wie Ia</td> <td>wie Ia</td> <td>2,5 - 20 Jahre *</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>intermediär</td> <td>Geburt - 18 Monate</td> <td>Sitzen</td> <td>2,5 - 30 Jahre *</td> </tr> <tr> <td>III a</td> <td>mild, verzögerte motorische Entwicklung</td> <td>bis 3 Jahre</td> <td>Laufen</td> <td rowspan="2">4 - 6 Dekade, überwiegend jedoch normal</td> </tr> <tr> <td>III b</td> <td>mild, normale motorische Entwicklung</td> <td>&gt; 3 - 18 Jahre</td> <td>Laufen</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>adült</td> <td>&gt; 30 Jahre</td> <td>Laufen</td> <td>normal</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Längere Lebenserwartung durchaus möglich.</p>	Typen der proximalen SMA		Manifestationsalter	Funktionserwerb	Lebenserwartung	Ia	schwer	pränatal (30%) bis 3-6 Monate	kein Drehen und Sitzen	< 30 Monate = 100 %	< 18 Monate = 95 %	< 7 Monate = 50 %	Ib	weniger schwer	wie Ia	wie Ia	2,5 - 20 Jahre *	II	intermediär	Geburt - 18 Monate	Sitzen	2,5 - 30 Jahre *	III a	mild, verzögerte motorische Entwicklung	bis 3 Jahre	Laufen	4 - 6 Dekade, überwiegend jedoch normal	III b	mild, normale motorische Entwicklung	> 3 - 18 Jahre	Laufen	IV	adült	> 30 Jahre	Laufen	normal
Typen der proximalen SMA		Manifestationsalter	Funktionserwerb	Lebenserwartung																																	
Ia	schwer	pränatal (30%) bis 3-6 Monate	kein Drehen und Sitzen	< 30 Monate = 100 %																																	
				< 18 Monate = 95 %																																	
				< 7 Monate = 50 %																																	
Ib	weniger schwer	wie Ia	wie Ia	2,5 - 20 Jahre *																																	
II	intermediär	Geburt - 18 Monate	Sitzen	2,5 - 30 Jahre *																																	
III a	mild, verzögerte motorische Entwicklung	bis 3 Jahre	Laufen	4 - 6 Dekade, überwiegend jedoch normal																																	
III b	mild, normale motorische Entwicklung	> 3 - 18 Jahre	Laufen																																		
IV	adült	> 30 Jahre	Laufen	normal																																	
Biogen GmbH	<p>1. Ja, es sollte ein SMA-Screening eingeführt werden.</p> <p>Die Begründung liegt hauptsächlich im schweren Krankheitsverlauf der SMA. Folglich manifestiert sich das phänotypische Spektrum der SMA als Kontinuum, bei dem Symptome bereits vor der Geburt oder erst im Erwachsenenalter auftreten können. Das Krankheitsspektrum wird nach dem Alter bei Krankheitsbeginn in 5 Typen unterteilt. Darüber hinaus werden anhand der Kombination aus Alter bei Krankheitsbeginn und dem höchsten erreichten Meilenstein der motorischen Entwicklung weitere Subtypen unterschieden. Innerhalb dieser Klassifizierungen herrscht phänotypische Heterogenität [1,2]</p> <p>Unbehandelt führt die SMA durch eine rasch fortschreitende Schädigung von Nervenzellen des Rückenmarks zu einer schweren Muskelschwäche, die häufig auch die Atmung mit betrifft. Schwere Formen verlaufen unbehandelt innerhalb der ersten beiden Lebensjahre tödlich.</p> <p>In der normalen Entwicklung erlernen gesunde Kinder im Median ab einem Alter von 6,5 Monaten, frei zu sitzen, und ab einem Alter von 12,8 Monaten zu gehen [3]. Je nach Schwere der Erkrankung erreichen Kinder mit SMA vielleicht nie diese Meilensteine, erfahren eine verzögerte motorische Entwicklung oder verlieren ihre motorischen Fähigkeiten im Verlauf der Erkrankung [4].</p> <p>Tabelle 1: stellt die motorische Entwicklung bei gesunden</p>																																				

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort			
	Kindern und Patienten mit SMA dar.			
	Alter	Normale Entwicklung bei gesunden Kindern	Infantile SMA	Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn*
	2 – 4 Monate	< 3 Monate: unfähig, den Kopf aufrecht zu halten  3 Monate: hochstützen auf Ellenbogen	Schwache Kopfkontrolle teilweise möglich	Hält den Kopf eigenständig
	Alter	Normale Entwicklung bei gesunden Kindern	Infantile SMA	Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn*
		4 Monate: wackelt mit dem Kopf; sitzt mit Unterstützung; rollt sich auf eine Seite  4 – 5 Monate: krabbelt mit gestreckten Armen; fähig, das eigene Gewicht zu tragen		
	6 – 9 Monate	5 Monate: dauerhaft aufrechte Kopfhaltung  6 – 7 Monate: sitzt mit Abstützen; rollt vom Bauch in Rückenlage und umgekehrt; Wippen/Fehlern im Sitzen  7 Monate: stabiles Sitzen  8 Monate: krabbelt flach auf dem Bauch; steht mit Unterstützung	Unfähig, sich umzudrehen	Meistens in der Lage, sich zu drehen bis drehen und freies Sitzen möglich  Teilweise Krabbeln möglich bis krabbelt
	10 – 12 Monate	10 Monate: dreht sich im Sitzen; krabbelt auf Händen und Knien  11 Monate: Herumgehen (geht an der Hand gehalten)  12 Monate: steht frei	Sitzen nie möglich  Stehen nie möglich	Sitzt frei bis gelangt ohne Hilfe in sitzende Position  Kann in der Lage sein, mit Unterstützung zu stehen bis freies Stehen möglich
	15 – 18 Monate	15 Monate: Gehen	Gehen nie möglich	Freies Gehen nie möglich bis freies Gehen

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort																	
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #e0e0e0;">Alter</th> <th style="background-color: #e0e0e0;">Normale Entwicklung bei gesunden Kindern</th> <th style="background-color: #e0e0e0;">Infantile SMA</th> <th style="background-color: #e0e0e0;">Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">2 - 3 Jahre</td> <td style="text-align: center;">24 Monate: Läuft kontrolliert</td> <td style="text-align: center;">Schlechte Prognose über 2 Jahre</td> <td style="text-align: center;">Ersetzende Schwäche vor dem 2. Lebensjahr bzw. ab dem 3. Lebensjahr  Probleme beim Aufstehen vom Boden oder Klettern möglich bis Prognose beim Rennen, Klettern oder sportlichen Betätigung möglich  Fähigkeit zu gehen kann verloren gehen</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bedingt durch den Umstand, dass es sich bei der SMA um eine seltene Erkrankung handelt, sind publizierte epidemiologische Daten zur SMA nur in einem sehr geringen Umfang verfügbar. Um einen Überblick über die vorhandenen Daten zu erlangen, wurde im Rahmen der Dossiererstellung für Nusinersen eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um die Prävalenz und Inzidenz der SMA identifizieren zu können.</p> <p>Die ermittelten Prävalenz- und Inzidenzspannen sind in Tabelle 2. ersichtlich [5].</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #e0e0e0;">Resultierende Spannen: (pro 100.000)</th> <th style="background-color: #e0e0e0;">Prävalenz:</th> <th style="background-color: #e0e0e0;">Inzidenz (Lebendgeborene):</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: #e0e0e0;">Infantile SMA</td> <td style="text-align: center;">0,10 - 0,17</td> <td style="text-align: center;">3,58 - 9,80</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #e0e0e0;">späterer SMA-Krankheitsbeginn</td> <td style="text-align: center;">1,89 - 1,33</td> <td style="text-align: center;">3,18 - 4,89</td> </tr> </tbody> </table>	Alter	Normale Entwicklung bei gesunden Kindern	Infantile SMA	Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn*	2 - 3 Jahre	24 Monate: Läuft kontrolliert	Schlechte Prognose über 2 Jahre	Ersetzende Schwäche vor dem 2. Lebensjahr bzw. ab dem 3. Lebensjahr  Probleme beim Aufstehen vom Boden oder Klettern möglich bis Prognose beim Rennen, Klettern oder sportlichen Betätigung möglich  Fähigkeit zu gehen kann verloren gehen	Resultierende Spannen: (pro 100.000)	Prävalenz:	Inzidenz (Lebendgeborene):	Infantile SMA	0,10 - 0,17	3,58 - 9,80	späterer SMA-Krankheitsbeginn	1,89 - 1,33	3,18 - 4,89
Alter	Normale Entwicklung bei gesunden Kindern	Infantile SMA	Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn*															
2 - 3 Jahre	24 Monate: Läuft kontrolliert	Schlechte Prognose über 2 Jahre	Ersetzende Schwäche vor dem 2. Lebensjahr bzw. ab dem 3. Lebensjahr  Probleme beim Aufstehen vom Boden oder Klettern möglich bis Prognose beim Rennen, Klettern oder sportlichen Betätigung möglich  Fähigkeit zu gehen kann verloren gehen															
Resultierende Spannen: (pro 100.000)	Prävalenz:	Inzidenz (Lebendgeborene):																
Infantile SMA	0,10 - 0,17	3,58 - 9,80																
späterer SMA-Krankheitsbeginn	1,89 - 1,33	3,18 - 4,89																
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)	<p>Die mit 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) ist mit einer klinischen Häufigkeit von ca. 1:8.000 - 1:10.000 betroffenen Individuen und einer Überträgerfrequenz von ca. 1:50 Personen (Sugar-man 2012) bislang eine der häufigsten zum Tode führende Erkrankung des frühen Kindesalters. Neugeborene mit SMA sind nach der Geburt zunächst meist unauffällig. Aufgrund einer fehlenden Funktion des SMN-Proteins kommt es zur Schädigung der Motoneurone auf Rückenmarksebene, mit der Folge eines schweren neurogenen Umbaus und einer Atrophie der Skelettmuskulatur.</p> <p>Ursache der spinalen Muskelatrophie ist eine Deletion des Exons 7 im SMN1-Gen, das codierende Gen für das „Survival Motor Neuron-Protein“. Bei homozygoter Deletion fehlt funktionales SMN-Protein, von dem die Vorderhornzellen im Rückenmark abhängig sind. Bei dem homozygoten Fehlen des Exon 7 im SMN1-Gen ist obligat von dem Vorliegen der Erkrankung auszugehen.</p> <p>Basierend auf den maximal erreichten Fähigkeiten werden SMA-Typ 0, I, II, III und IV unterschieden. Ca. 60% der betroffenen Kinder leiden an einer SMA Typ I, ca. 30% an Typ II und ca. 10% an Typ III; Typ 0 und IV treten sehr selten auf (Glasscock 2018). Die SMA Typ I ist durch einen Krankheitsbeginn innerhalb der ersten Lebensmonate gekennzeichnet, unbehandelt sterben mehr als 90% der Patienten mit SMA Typ I vor Erreichen des zweiten Lebensjahres.</p> <p>Seit Juli 2017 steht in Deutschland mit dem Präparat Nusinersen eine krankheitsmodifizierende Therapie zur Verfügung (Finkel et al. 2017; Mercuri et al. 2018). Der Erfolg und damit die Wirkung sind vom Zeitpunkt des Therapiebeginns und dem Krankheitsfortschritt der SMA abhängig. Daher ermöglicht ein präsymptomatischer Beginn der Behandlung voraussichtlich ein gutes Ansprechen hinsichtlich der motorischen Entwicklung bis hin zu einer möglichen funktionellen Heilung. Kognitiv sind die Kinder unbeeinträchtigt, was zusätzlich einen möglichst frühen Therapiebeginn notwendig macht, um die optimale Teilhabe der Kinder zu gewährleisten</p>																	

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>und ihre motorischen Funktionen optimal zu fördern.</p> <p>Durch Einführung kausalorientierter Therapien bei der spinalen Muskelatrophie, deren Wirksamkeit vor allem vom rechtzeitigen Therapiebeginn vor Untergang eines großen Anteils der Motoneurone abhängt, wird inzwischen die Notwendigkeit gesehen, die Patienten bereits präsymptomatisch zu erfassen. Da die meisten Patienten nach der Geburt keine Symptome zeigen, ein Großteil aber bereits innerhalb der ersten Lebensmonate erkrankt, wird eine Diagnostik durch Neugeborenen-Screening als der einzig gangbare Weg gesehen, um einem großen Teil dieser Patienten eine schwere Behinderung zu ersparen.</p> <p>Allerdings muss, bevor in Deutschland ein Neugeborenen-Screening auf SMA eingeführt wird, im Vorfeld die Praktikabilität des genetischen Screenings auf SMA durch wissenschaftliche Daten belegt werden. Ein entsprechendes Modellprojekt wird bereits seit Anfang 2018 durchgeführt. Idealerweise sollten in den nächsten Jahren zusätzliche biochemische Parameter entwickelt werden, um eine bestmögliche Vorhersage des zu erwartenden Schweregrads sowie des Krankheitsverlaufes unter Therapie zu erlauben (Saffari et al. 2018).</p> <p>Mit der AAV-Vektor assoziierten Gentherapie liegen für eine weitere kausale Therapie sehr positive Daten aus einer klinischen Studie vor (Mendell et al. 2017, PMID:29091557). Hierfür wurden bereits 2018 Zulassungsanträge bei der FDA und EMA gestellt. Der Erfolg und damit das Ansprechen der Gentherapie werden voraussichtlich ebenfalls stark vom Zeitpunkt des Therapiebeginns abhängen. Die Applikation wird einmalig bei Kindern mit SMA Typ I in Form einer intravenösen Infusion verabreicht, bei Kindern mit Typ II und III laufen erste klinische Studien für eine intrathekale Applikation (Mendell et al. 2017). Grundlage für den optimalen und auch gesundheitsökonomisch sinnvollen Einsatz der Gentherapie sollte ebenfalls eine frühe Diagnose durch ein Neugeborenen-Screening für die SMA sein. Bei Verabreichung bei bereits vorhandenen Symptomen wird das klinische Ansprechen auf die Gentherapie rasch absinken, damit wären spätere Gaben weder zweckmäßig noch wirtschaftlich sinnvoll.</p> <p>Da die Abklärung eines auffälligen Screeningbefundes aufwendig, umfangreich und zeitnah erfolgen muss, könnte das Screening auf SMA in die Richtlinie des Erweiterten Neugeborenen-Screenings (ENS) aufgenommen werden. Allerdings wäre aus Sicht der unterzeichnenden Gesellschaften diese Richtlinie bei Aufnahme eines Screenings auf SMA bezüglich der Regelung im Hinblick auf eine Evaluation des Screenings zwingend zu ergänzen. Auch sollte unbedingt sichergestellt werden, dass ein Kind mit auffälligem Screeningergebnis rasch in einem spezialisierten neuromuskulären Zentrum vorgestellt wird. Nur so lässt sich unserer Ansicht nach eine entsprechende Qualität bei der Konfirmationsdiagnostik und Therapie dieser Kinder gewährleisten.</p> <p>Zur Sicherstellung hoher Prozessqualität sind ein Tracking der kontrollbedürftigen Befunde sowie die kontinuierliche Evaluation des Screeningprozesses durch ein Trackingzentrum unbedingt erforderlich. Das Trackingzentrum mahnt die nicht erfolgten Kontrolluntersuchungen bis zur vollständigen Abklärung der Befunde an. Es kooperiert dabei eng mit dem Screeninglabor und den regionalen neuromuskulären Zentren. Wiederholungsbedürftige Befunde im Neugeborenen-Screening werden ohne Tracking nur zu ca. 82% kontrolliert, mit Tracking in &gt;99% der Fälle (DGNS Report 2016; Nennstiel-Ratzel et al.2015; Liebl et al. 2002).</p>
Deutsche Gesellschaft für Human-genetik (GfH)	Die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik befürwortet die Einführung eines Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie, da die Krankheit seit kurzer Zeit genspezifisch therapierbar ist und der therapeutische Erfolg maßgeblich vom (rechtzeitigen) Zeitpunkt des Therapiebeginns abhängt.

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	Die Krankheit wird durch das Absterben der Motoneuronen im Rückenmark verursacht. Abgestorbene Motoneuronen sind irreversibel verloren. Eine präsymptomatische Therapie führt nach derzeitigem Kenntnisstand überwiegend zu einem entweder erheblich verzögerten, abgemilderten Krankheitsverlauf oder potentiell zu lebenslanglichem Ausbleiben der Erkrankung. Bei der 5q-assoziierten SMA handelt sich um eine relativ häufige autosomal rezessiv vererbte Erkrankung. Die Inzidenz liegt bei 1:6000 in Deutschland, circa jede 35. Person in der Allgemeinbevölkerung ist Anlageträger(in). In Deutschland leben aktuell ca. 4000 SMA-Patienten. Ursächlich ist bei mehr als 90% der Patienten eine typische homozygote Deletion im <i>SMN1</i> -Gen, bei einzelnen Patienten sind Punktmutationen bzw. andere Deletionen im <i>SMN1</i> -Gen (meist in Kombination mit der typischen <i>SMN1</i> -Deletion, d.h. in Compound-Heterozygotie) nachweisbar. Es werden jährlich ca. 100 Kinder mit der typischen homozygoten <i>SMN1</i> -Deletion geboren, die ohne Therapie eine SMA entwickeln. Ca. 50% davon entwickeln die unbehandelt innerhalb von 24 Monaten meist tödlich verlaufende SMA1 (Typ Werdnig-Hoffmann), ca. 30% die SMA2 (intermediäre Form mit durchschnittlich verkürzter Lebenserwartung und unbehandelt weitgehender Immobilität), 19% die SMA3 (Typ Kugelberg-Welander, mildere Form mit meist Rollstuhlpflichtigkeit im fortgeschrittenen Verlauf) und 1% die SMA4 (adulte Form). Es sei darauf hingewiesen, dass die meisten SMA4-Patienten keine Mutation im <i>SMN1</i> -Gen tragen.

**B Population**

**2. In welchem Alter werden verschiedene SMA-Typen (insbesondere 5q-assoziierte SMA) derzeit diagnostiziert?**

Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. C. Wieg	Meist zwischen 2 und 6 Monaten
Prof. Dr. B. Wirth	Die 5q-SMA wird von homozygoten Deletionen/Mutationen im <i>SMN1</i> -Gen verursacht. Bei Geburt sind die meisten SMA1 Patienten unauffällig. Die ersten Symptome treten in den ersten 6 Lebensmonaten auf. Die SMA2 tritt nach den ersten 6 Lebensmonaten auf, während SMA3 nach den ersten 18 Lebensmonaten auftritt. Die sehr seltene SMA4 tritt nach dem 30. Lebensjahr auf.
Hr. T. Fiedler	Erst nach dem Auftreten, erster Auffälligkeiten (meist etwas zu spät)
Cystinose Stiftung	<i>Ansprechpartner für Fragen 2-4: Prof. Dr. Müller-Felber</i> Das mittlere Alter, in dem klinische Symptome einer 5q-assoziierten SMA auftreten, variiert in Abhängigkeit vom Schweregrad. Bei Patienten mit SMA-Typ 1 treten erste Symptome im Mittel mit 2,5 Monaten auf, bei SMA-Typ 2 mit 8,3 Monaten und bei SMA-Typ 3 mit 39 Monaten (7). Die Diagnose wird bei SMA-Typ 1 im Mittel mit 6,3, bei SMA-Typ 2 mit 20,7 und bei SMA-Typ 3 mit 50,3 Monaten gestellt (7).
DGM	2. und 3. Anmerkung: bei dem beantragten Neugeborenen-Screening soll AUSSCHLIESSLICH auf SMA 5q getestet werden. Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2015 kommt zu folgenden Ergebnissen: Auftreten der ersten Symptome (Median) Typ I: 2,5 Monate, Typ II: 8,3 Monate, Typ III: 39 Monate. Die Diagnosesicherung mittels Genetik erfolgte (Median) Typ I: 6,3 Monate, Typ II: 20,7 Monate, Typ III: 50,3 Monate.

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	<p><sup>6</sup> Pediatr Neurol. 2015 Oct;53(4):293-300. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002. Epub 2015 Jun 10. <i>Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review.</i> Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS.</p> <p>Die Zeit bis zum Beginn einer Therapie ist schwer abschätzbar. Die medikamentöse Therapie steht erst seit kurzem zu Verfügung.</p>
DGGG	<p>2.-3.: SMA1(ca. 60%<sup>6</sup> aller 5q-assoziierten SMA): Beginn der Symptomatik in den ersten sechs Lebensmonaten, oft schon in den ersten Lebenswochen; in dieser Zeit erfolgt auch meist die Diagnose. Die Kinder lernen nie das freie Sitzen. Die Atmung ist frühzeitig erschwert durch eine zunehmende Schwäche der Atemmuskulatur und eine Bulbärparalyse. Die Lebenserwartung liegt unbehandelt durchschnittlich bei wenigen Monaten bis zwei Jahren. Beim Typ 2 treten erste Symptome in der Regel zwischen einem Alter von einem halben und eineinhalb Jahren auf. In dieser Zeit erfolgt meist auch die Diagnose. Die Kinder lernen das freie Sitzen, kommen aber nie zum freien Laufen. Der Typ 3 (Typ Kugelberg-Welander) kann im ersten Lebensjahr oder später beginnen; die Symptomatik bleibt lange Zeit stabil. Das freie Laufen wird erlernt, wenn auch zum Teil mühsam. Die Lebenserwartung ist nicht beeinträchtigt. Das gleiche gilt für den Erwachsenen-typ (Typ 4), bei dem auch die Symptome, häufig nur die proximalen Muskeln betreffend, erst im Jugend- bzw. Erwachsenenalter beginnen.</p> <p>Bisher gab es für die SMA-Formen keine kausale Therapie; die symptomatische bzw. unterstützende Therapie beginnt in der Regel mit dem Auftreten der ersten Symptome. Bei der SMA Typ 1 kamen bisher eine palliative Betreuung oder alternativ eine Tracheotomie und Dauerbeatmung infrage.</p>
DGN	<p>Zu 2. und 3.:</p> <p>Die Diagnosesstellung erfolgt bei SMA Typ 1: meist innerhalb der ersten 6 Monate SMA Typ 2: meist innerhalb des ersten Lebensjahres SMA Typ 3: variabel (Kindheit bis Jugend); vereinzelt auch erst nach vielen Jahren (Erwachsenenalter)</p> <p>Aus den nach dem Jahr 2000 veröffentlichten Studien zeigen Typ I Patienten erste Symptome im Durchschnitt mit 0,6 (und bis zu 9) Monaten, die Diagnose wird im Durchschnitt mit einer Verzögerung von 3,6 Monaten gestellt. Typ II Patienten entwickeln erste Symptome mit durchschnittlich 8,3 Monaten, die Diagnose wird im Durchschnitt mit einer Verzögerung von 14,3 Monaten gestellt, und beim Typ III entwickeln Patienten erste Symptome mit durchschnittlich 39 Monaten, die Diagnose erfolgt im Durchschnitt erst 43,6 Monate später.</p> <p>Je schwerer die Klinik, desto früher wird die Diagnose gestellt (teils dennoch auch bei SMA Typ 1 Wochen bis Monate bis zur Diagnosestellung mittels genetischer Testung). Die Therapieeinleitung erfolgt bei SMA Typ 1 und Typ 2 Tage bis Wochen nach Diagnosestellung; Tage bis wenige Wochen bis zur Therapieeinleitung (wenn Diagnose an spezialisiertem neuropädiatrischem Zentrum gestellt wurde bzw. dorthin frühzeitig überwiesen wurde, Therapieeinleitung innerhalb weniger Tage).</p>
DGSPJ	<p>Das Krankheitsspektrum der SMA ist sehr heterogen. Selbst innerhalb der Subtypen 1-3, bzw. 0-4 existieren große Unterschiede hinsichtlich des Symptombeginns und der Diagnosesstellung. Wesentlich für die Frage des Neugeborenen-Screenings ist jedoch die klinische Erfahrung, dass viele Kinder zum Zeitpunkt der</p>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	Diagnose bereits eine ausgeprägte Symptomatik aufweisen, wenn bspw. ein Säugling mit einer schweren Pneumonie stationär aufgenommen wird und in diesem Rahmen eine SMA diagnostiziert wird.
DGOOC/VKO	<p>Dieser Teil kann durch die Neuropädiater und Humangenetiker besser beantwortet werden.</p> <p>Immer wieder finden sich Kinder, die in der kinderorthopädischen Sprechstunde aufgrund progredienter manifester Funktionseinschränkungen undiagnostiziert vorgestellt werden, bei denen aufgrund der klinischen Symptomatik der Verdacht auf eine SMA geäußert wird. Eine weitere neuropädiatrische Diagnostik wird erst vom Orthopäden veranlasst.</p> <p>Gleichzeitig seit der Einführung der kausalen Therapie durch intrathekale Gabe von Nusinersen (Spinraza) 2018 lässt sich bei den behandelten SMA-Patienten in vielen Fällen eine klinisch erkennbare und relevante positive Beeinflussung des Verlaufes beobachten.</p> <p>In diesem Zusammenhang gewinnt eine Diagnosestellung und der kausale Therapiebeginn zum frühestmöglichen Zeitpunkt an Bedeutung. Da diese Therapieoption erst seit 2018 zur Verfügung steht, liegen uns dies-bezüglich noch keine ausreichenden Studien vor.</p>
Biogen GmbH	<p>Wie bereits erwähnt umfasst das klinische Bild der SMA ein breites Spektrum von Formen und auch der Krankheitsbeginn ist äußerst variabel – von bereits im Mutterleib (intrauterin) symptomatischen Kindern bis hin zum Einsetzen der Krankheitssymptomatik erst im Erwachsenenalter. Anhand des Erkrankungsalters und dem Grad der motorischen Fähigkeiten, welche die Patienten erreichen, wurde die SMA in der Vergangenheit in die Typen 0, I, II, III und IV unterteilt. Da die Krankheitsverläufe jedoch eher ein Kontinuum darstellen, wird heutzutage vielmehr zwischen einer infantilen Form (ICD-10: G12.0), bei der die Erkrankung im Säuglingsalter (<math>\leq</math> 6 Monate) klinisch manifest wird, und Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn (ICD-10: G12.1), bei der die Erkrankung im Alter von <math>&gt;</math> 6 Monaten klinisch manifest wird. Eine weitere Form stellt die präsymptomatische SMA dar. Als präsymptomatisch wird die SMA bezeichnet, wenn sie genetisch durch die homozygote Deletion des SMN1-Gens vor dem Auftreten erster Symptome diagnostiziert wird [6,7,8].</p> <p>Laut eines Reviews von 21 Studien betrug das Alter bei gesicherter genetischer Diagnose der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie bei Typ I 6,3 (2,2) Monate, bei Typ II 20,7 (2,6) Monate und bei Typ III 50,3 (12,9) Monate [8].</p>
DGKJ	Die SMA ist eine extrem heterogene Erkrankung. Der Krankheitsbeginn kann von einem pränatalen Beginn bis zu einer unauffälligen Entwicklung und Muskelfunktion bis in das Erwachsenenalter hinein variieren, wobei über die Hälfte der Betroffenen bereits in den ersten sechs Monaten symptomatisch werden. In wenigen Einzelfällen wurde beschrieben, dass trotz einer homozygoten Deletion im Exon 7 keine oder nur minimale Symptome bis ins Erwachsenenalter auftreten. Klinisch werden 5 Typen unterschieden, mit großer klinischer Überlappung bzw. Kontinuum. Beim Typ 0 beginnt der Krankheitsprozess bereits pränatal, die Kinder sind schon bei Geburt auffällig und versterben in den ersten Lebenswochen. Eine kausale Therapie erscheint postnatal leider grundsätzlich zu spät. Besonders relevant im Hinblick auf eine frühe Erfassung im Neugeborenen-Screening sind die Typen I, II und III (Evidence Based Review, 2018).
GfH	Bei Geburt sind die meisten Patienten mit 5q-assoziiertes SMA klinisch unauffällig.

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	Die ersten Symptome bei SMA1-Patienten treten in den ersten 6 Lebensmonaten auf. Die SMA2 tritt nach den ersten 6 Lebensmonaten auf, während sich die SMA3 nach den ersten 18 Lebensmonaten manifestiert. Die sehr seltene 5q-assoziierte SMA4 tritt nach dem 30. Lebensjahr auf.

**3. Wieviel Zeit vergeht vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung in Abhängigkeit von den verschiedenen SMA-Typen? Wieviel Zeit vergeht derzeit von der Diagnosestellung bis zum Beginn einer Therapie?**

Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. C. Wieg	1-2 Monate
Prof. Dr. B. Wirth	In Deutschland wird bei Verdacht auf SMA1 abhängig von der medizinischen Anbindung (neuropädiatrische Zentren) in der Mehrzahl der Patienten relativ schnell eine molekulargenetische Untersuchung eingeleitet, die im Falle einer 5q SMA einen eindeutigen Befund liefert. Bei den intermediären und milden Formen kann es aber Monate oder Jahre dauern, bis Ärzte eindeutig das Krankheitsbild einer SMA zuordnen, da z.T. viele Differentialdiagnosen in Frage kommen und abgearbeitet werden. Da jeder Tag nach Beginn der Erkrankung unbehandelt einer zu viel ist, und durch bürokratische Hürden (Antragsbearbeitung etc.) und immer längere Wartezeiten in den Therapiezentren der Therapiebeginn verzögert werden kann, schadet man SMA-Patienten erheblich. Die ersten nachgeburtlichen Monate werden als eine absolut kritische Phase in der Funktion und Reifung der Motoneuronen und neuromuskulären Synapsen betrachtet. Für diese Reifung sind ausreichende Konzentrationen an SMN Protein erforderlich. Dieses ist bei allen SMA Formen unzureichend vorhanden und führt je nach Anteil der abgestorbenen Motoneuronen und unreifen neuromuskuläre Synapsen zum früheren oder etwas späteren Beginn der Erkrankung. Eine präsymptomatische Therapie würde genau diesem Krankheitsmechanismus entgegenwirken und die betroffenen Person mit ausreichend funktionstüchtigen Motoneuronen und neuromuskuläre Synapsen ausstatten. Eine präsymptomatische Therapie, die die SMN-Menge erhöht, ist also oberstes Ziel, wenn die teure Therapie größtmöglichen Nutzen bewirken soll.
Hr. T. Fiedler	Je stärker die Ausprägung je schneller der Verlauf. Bei Typ 1 können dann Wochen vergehen die ohne Therapie zum Tod führen können.
Cystinose Stiftung	Damit liegt die Zeit zwischen dem Auftreten von Symptomen und der Diagnosestellung bei SMA-Typ 1 im Mittel bei 3,6, bei SMA-Typ 2 bei 14,3 und bei SMA-Typ 3 bei 43,6 Monaten (7). Exakte Daten zum Intervall zwischen Diagnosestellung und Beginn der Therapie liegen bisher nicht vor. Der eigenen Erfahrung nach liegt dieses zwischen zwei Wochen und wenigen Monaten.
DGSPJ	Der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung hängt von wesentlich von der Verlaufsform ab. Bei der SMA Typ 1 beträgt der Zeitraum durchschnittlich 3,6 Monate, bei der SMA Typ 2 14,3 Monate und bei der SMA Typ 3 43,6 Monate (Lin et al, 2015). Dies deckt sich mit der klinischen Erfahrung. Obwohl der Zeitraum bei der SMA Typ 1 am Kürzesten ist, entwickeln die Kinder bereits in diesem Zeitraum meist eine ausgeprägte Muskelschwäche.
Biogen GmbH	Im Rahmen des bereits genannten Reviews von 21 Studien, die zwischen 2000 und 2014 veröffentlicht wurden, wurden das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn und der Diagnose Stellung sowie die diagnostische Verzögerung bei der klinischen



Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort																																																																
	<p>Erkennung der SMA, jeweils gewichtet nach der Zahl der Patienten, ermittelt. Bei der klinischen Erkennung betrug die gewichtete mittlere diagnostische Verzögerung bei SMA Typ I 3,6 Monate, bei Typ II 14,3 Monate und bei Typ III 43,6 Monate. Die mittlere diagnostische Verzögerung war umgekehrt proportional zum Schweregrad des Phänotyps. Diese Daten sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt [8]. Tabelle 3. Gewichtetes mittleres Alter bei Krankheitsbeginn, bei Diagnose Stellung sowie mittlere gewichtete diagnostische Verzögerung bei klinischer Erkennung der SMA</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Type I</th> <th>Type II</th> <th>Type III</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean age of onset, months</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>No. of patients for weighted mean</td> <td>420</td> <td>357</td> <td>63</td> </tr> <tr> <td>No. of studies for weighted mean</td> <td>10</td> <td>8</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Mean (SD)</td> <td>0.6 (0.6)</td> <td>8.3 (1.6)</td> <td>39.0 (32.6)</td> </tr> <tr> <td>Range</td> <td>0.6–9.0</td> <td>1.2–72.0</td> <td>3.0–82.8</td> </tr> <tr> <td>Mean age of confirmed diagnosis, months</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>No. of patients for weighted mean</td> <td>271</td> <td>219</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>No. of studies for weighted mean</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Mean (SD)</td> <td>6.3 (2.2)</td> <td>26.7 (2.6)</td> <td>50.3 (12.9)</td> </tr> <tr> <td>Range</td> <td>0.6–9.0</td> <td>1.2–72.0</td> <td>3.0–82.8</td> </tr> <tr> <td>Mean delay in diagnosis, months</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>No. of patients for weighted mean</td> <td>264</td> <td>105</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>No. of studies for weighted mean</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Mean (SD)</td> <td>3.6 (1.9)</td> <td>14.3 (0.0)</td> <td>43.6 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>Range</td> <td>1.0–5.9</td> <td>14.3</td> <td>43.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>SD = standard deviation; SMA = spinal muscular atrophy. Studies reporting mean ages and published in 2000 to 2014 included. Case reports and studies reporting only median ages excluded. Data weighted by total number of patients evaluated in included studies.</p> <p>Eine frühzeitige Diagnose ist im Fall von SMA essentiell, um eine zeitnahe Behandlung einzuleiten und die Belastungen für Patienten und Angehörige zu reduzieren. Weiteren Studien zufolge lag der gewichtete Mittelwert des Alters bei Erkrankungsbeginn für die infantile SMA bei 2,5 Monaten, während die genetische Diagnosestellung im Schnitt erst im Alter von 6,3 Monaten erfolgte, was einer gewichteten Diagnoseverzögerung von 3,8 Monaten entspricht [8].</p>		Type I	Type II	Type III	Mean age of onset, months				No. of patients for weighted mean	420	357	63	No. of studies for weighted mean	10	8	5	Mean (SD)	0.6 (0.6)	8.3 (1.6)	39.0 (32.6)	Range	0.6–9.0	1.2–72.0	3.0–82.8	Mean age of confirmed diagnosis, months				No. of patients for weighted mean	271	219	60	No. of studies for weighted mean	4	4	3	Mean (SD)	6.3 (2.2)	26.7 (2.6)	50.3 (12.9)	Range	0.6–9.0	1.2–72.0	3.0–82.8	Mean delay in diagnosis, months				No. of patients for weighted mean	264	105	25	No. of studies for weighted mean	3	1	1	Mean (SD)	3.6 (1.9)	14.3 (0.0)	43.6 (0.0)	Range	1.0–5.9	14.3	43.6
	Type I	Type II	Type III																																																														
Mean age of onset, months																																																																	
No. of patients for weighted mean	420	357	63																																																														
No. of studies for weighted mean	10	8	5																																																														
Mean (SD)	0.6 (0.6)	8.3 (1.6)	39.0 (32.6)																																																														
Range	0.6–9.0	1.2–72.0	3.0–82.8																																																														
Mean age of confirmed diagnosis, months																																																																	
No. of patients for weighted mean	271	219	60																																																														
No. of studies for weighted mean	4	4	3																																																														
Mean (SD)	6.3 (2.2)	26.7 (2.6)	50.3 (12.9)																																																														
Range	0.6–9.0	1.2–72.0	3.0–82.8																																																														
Mean delay in diagnosis, months																																																																	
No. of patients for weighted mean	264	105	25																																																														
No. of studies for weighted mean	3	1	1																																																														
Mean (SD)	3.6 (1.9)	14.3 (0.0)	43.6 (0.0)																																																														
Range	1.0–5.9	14.3	43.6																																																														
DGKJ	<p>Zu Frage 2 und 3: Aus den nach dem Jahr 2000 veröffentlichten Studien zeigen Patienten mit Typ I erste Symptome im Durchschnitt mit 0,6 (und bis zu 9) Monaten, die Diagnose wird im Durchschnitt mit einer Verzögerung von 3,6 Monaten gestellt. Patienten mit Typ II entwickeln erste Symptome mit durchschnittlich 8,3 Monaten, die Diagnose wird im Durchschnitt mit einer Verzögerung von 14,3 Monaten gestellt, und beim Typ III entwickeln Patienten erste Symptome mit durchschnittlich 39 Monaten, die Diagnose erfolgt im Durchschnitt erst 43,6 Monate später. Aktuell erfolgen bei Patienten mit Typ I oder Typ II und klinischer Symptomatik umgehend nach Diagnosestellung die Empfehlung und Einleitung der spezifischen Therapie mit Nusinersen. In den meisten neuromuskulären Zentren Deutschlands liegen zwischen Diagnosestellung und Einleitung der Therapie weniger als 7 Werktage.</p>																																																																
GfH	<p>In Deutschland wird bei Verdacht auf SMA1 abhängig von der klinischen Anbindung (i.d.R. neuropädiatrische Zentren) bei der Mehrzahl der Patienten zeitnah eine molekulargenetische Untersuchung eingeleitet, die im Falle einer homozygoten Deletion von Exon 7 (und Exon 8) im <i>SMN1</i>-Gen einen eindeutigen Befund liefert. Bei den intermediären und milden Formen kann es zu einer nicht</p>																																																																

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>unerheblichen zeitlichen Verzögerung zwischen dem Auftreten erster Symptome und der molekularen Diagnose kommen, da im Rahmen der diagnostischen Abklärung häufig zunächst differentialdiagnostische Krankheitsbilder berücksichtigt werden.</p> <p>Aufgrund komplexer organisatorischer Abläufe in Diagnostikbeauftragung, -durchführung, Ergebnisbewertung, -vermittlung und Therapieumsetzung, kann es zu erheblichen zeitlichen Verzögerungen bis zum Beginn der Therapie kommen, die deren Erfolg wesentlich beeinträchtigen kann. In den ersten Lebensmonaten, wenn die Motoneurone und neuromuskulären Synapsen reifen, ist eine ausreichende Menge von SMN-Protein erforderlich. Dieses ist bei allen 5q-assoziierten SMA-Formen unzureichend vorhanden. Eine präsymptomatische Therapie wirkt genau in der vulnerablen Phase und führt zu ausreichend funktionstüchtigen Motoneuronen und neuromuskulären Synapsen. Eine präsymptomatische Therapie, die die SMN-Menge erhöht, ist daher zielführend.</p>

**4. Gibt es Besonderheiten bei Frühgeborenen?**

Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. C. Wieg	Für die Beantwortung liegen zu wenig Daten vor
Prof. Dr. B. Wirth	Bei Frühgeborenen können muskuläre Hypotonie und respiratorische Dysfunktion nicht selten zunächst als Folgen der Unreife und respiratorischen Anpassungsstörungen fehlgedeutet werden.
Cystinose Stiftung	Grundsätzlich gibt es bezüglich der Diagnostik keinen Unterschied zwischen Frühgeborenen und Reifgeborenen. Frühgeborene mit bereits vorhandener Symptomatik sind meist dem sehr seltenen Typ 0 zuzurechnen.
DGM	Besonderheiten bei Frühgeborenen sind nicht bekannt. Es gibt keine Untersuchungen dazu, soweit bekannt.
DGGG	Mir nicht bekannt
DGN	Diagnose wird ggf. verzögert gestellt, da die muskuläre Hypotonie („floppy infant“) im Rahmen der Frühgeburtlichkeit eingeordnet werden könnte.
DGSPJ	Hinsichtlich der Situation bei Frühgeborenen sind uns keine Besonderheiten bekannt.
Biogen GmbH	Hierzu liegen der Firma Biogen derzeit keine Informationen vor.
DGKJ	<p>Besonderheiten bei Frühgeborenen (FG) sind uns aus der Literatur nicht bekannt. Da es sich um ein genetisches Screening handelt, ist bezüglich des Tests keine spezifische Problematik bei FG zu erwarten.</p> <p>Nachdem das bei der SMA essentielle sog SMN-Protein („survival motor neuron“) bereits ab der 32. Schwangerschaftswoche (SSW) wichtige Funktionen in der Entstehung der neuromuskulären Einheit ausübt, können in selteneren Fällen bereits erste Defekte vor der Geburt entstehen. Umso wichtiger ist die möglichst rasche Diagnosestellung unmittelbar nach der Geburt. Auch wenn somit nicht in jedem Fall eine vollständige Restitutio ad integrum zu erwarten ist, kann dennoch eine aktuell lebenslimitierende und in einem hohen Prozentsatz zum Tode führende Erkrankung durch den frühen Einsatz einer spezifischen Therapie in eine das Leben deut-</p>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	lich verlängernde und im besten Fall mit keiner oder nur geringen Beeinträchtigung der motorischen Entwicklung einhergehende Verlaufsform umgewandelt werden. Aus technischen Gründen sind die gegenwärtig verfügbaren Therapieoptionen bei sehr kleinen Frühgeborene ggf. nicht anwendbar.
GfH	Bei Frühgeborenen können muskuläre Hypotonie und respiratorische Dysfunktion nicht selten zunächst als Folgen der Unreife und respiratorischen Anpassungsstörung fehlgedeutet werden, so dass die frühe klinische Diagnose einer SMA zusätzlich erschwert ist.

**C Intervention<sup>1</sup>**

**5. Welches Ziel soll mit einem SMA-Screening erreicht werden?**

Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. C. Wieg	Sehr frühe Diagnose vor Auftreten der Symptome
Prof. Dr. B. Wirth	Ein SMA-Screening soll eine präsymptomatische Erfassung der Menschen mit homozygoten <i>SMN1</i> -Deletionen ermöglichen und somit eine sofortige kausale Therapie ermöglichen, bevor die Motoneuronen absterben.
Hr. T. Fiedler	Prävention, Risikominderung des vorzeitigen Todes bei schwerem Typ 1
Cystinose Stiftung	<i>Ansprechpartner: Prof. Dr. Müller-Felber</i> Ziel des SMA-Screenings ist es, die Patienten vor einem irreversiblen Untergang von Motoneuronen einer Behandlung zuzuführen. Es ist seit vielen Jahren bekannt, dass zu dem Zeitpunkt, zu dem erste klinische Symptome bemerkt werden, ein Großteil der Motoneurone bereits irreversibel geschädigt ist (8). Tierexperimentelle Daten an verschiedenen Spezies legen ebenfalls nahe, dass ein früher Behandlungsbeginn mit einem klaren Vorteil bezüglich Überleben und Funktionserhalt verbunden ist (9). Die bisher vorliegenden Daten der Behandlung von Patienten mit Nusinersen oder mit einer AAVGentherapie zeigen, dass das Ansprechen auf die Behandlung abhängig vom Intervall zwischen Symptombeginn und Start der Therapie ist (10-12). Durch die rechtzeitige Zuführung der Patienten zu einer kausalen Behandlung soll erreicht werden, dass ein Großteil der Kinder die normalen motorischen Meilensteine wie Sitzen, Stehen und Gehen erlangen können und die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung mit allen Folgeproblemen vermieden wird.
DGM	Eine unverzügliche Behandlung soll erreicht werden. Auf dem WMS Kongress in Mendoza wurden eindrucksvolle Daten (siehe weiter unten) aus der Nurture-Studie präsentiert. 25 präsymptomatische Säuglinge mit 2 und 3 Kopien waren dort eingeschlossen. Säuglinge mit 3 <i>SMN2</i> - Kopien zeigten eine fast normale motorische Entwicklung, solche mit 2 Kopien leichte Symptome der SMA.
DGGG	5.-6.:Die Nusinersen-Therapie zielt darauf ab, den charakteristischen Verlust von Motoneuronen in Hirnstamm und Rückenmark zu verhindern. Dieser Untergang von Motoneuronen ist bedingt durch die starke Reduktion bzw. den Verlust des <i>SMN</i> -Proteins infolge der krankheitsverursachenden Mutation im <i>SMN1</i> -Gen. Die bisherigen Studien, v.a. <sup>7</sup> und <sup>11</sup> , unterstützen die Annahme, dass ein frühzeitiger, möglichst präsymptomatischer Beginn der Therapie die besten Effekte erzielen

<sup>1</sup> Bezieht sich auf die zu bewertende Screeningmaßnahme

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	kann. Da es noch keine Langzeitstudien über mehrere Jahre gibt, sind Aussagen zu den später beginnenden und langsamer progredienten Formen der SMA derzeit noch nicht möglich. Bei der SMA Typ 1 zeigen die Studien ein längeres Überleben und bessere motorische Fähigkeiten der therapierten Kinder im Vergleich zur Kontrollgruppe.
DGN	Frühzeitige Erfassung einer Deletion (und/oder Mutation) im SMN1-Gen (sowie die SMN2-Genkopienzahl) im präsymptomatischen Stadium der Neugeborenen und damit die Einleitung einer kausalen Therapie zum frühest möglichen Zeitpunkt. Damit sollen zu erwartende schwere Defizite in Ihrer Intensität deutlich vermindert oder gar verhindert werden.
DGSPJ	Ziel des NG-Screenings auf SMA ist eine frühe Diagnosestellung, die idealerweise vor Auftreten der ersten Symptome erfolgt. Dann ist die momentan zur Verfügung stehende Therapie mit Nusinersen am effektivsten, wie in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte.
DGOOC/WKO	Das SMA-Neugeborenen-Screening soll aus kinderorthopädischer Sicht den frühestmöglichen Beginn sowohl mit der symptomatischen Therapie als auch mit der kausalen Therapie mit aktuell verfügbaren Nusinersen (Spinraza) ermöglichen, um den Funktionsverlust, die progrediente Schwäche der Muskulatur und die Entwicklung der Deformitäten so weit wie möglich zu vermeiden.
Biogen GmbH	Ein frühes SMA-Screening und ein folglich frühere Therapiebeginn werden wahrscheinlich dazu führen, dass im Vergleich zur herkömmlichen klinischen Identifizierung der SMA Typ I, weniger Kinder vor ihrem ersten Geburtstag sterben oder beatmet werden müssen [9]. Außerdem kann durch die frühere Diagnosestellung auch eine Therapie im präsymptomatischen Krankheitsstadium, also noch vor dem irreversiblen Untergang der Motoneurone, erfolgen. In einer qualitativen Studie von Patienten mit infantiler Form und mit späterem SMA-Krankheitsbeginn, zeigten sich Eltern im Allgemeinen positiv hinsichtlich SMA Neugeborenen-Screenings, da sie einen früheren Zugang zur Behandlung ermöglichen, den diagnostischen Prozess verkürzen und den Familien mehr Zeit für die Vorbereitung der Pflege für ein behindertes Kind geben [10].
DGKJ	Ziel ist es, durch eine frühe Zuführung der Patienten zu einer kausalen Therapie das ansonsten zu erwartende schwere Defizit entweder gänzlich zu verhindern oder zumindest deutlich in der Intensität zu vermindern. Die bisherigen Daten bei präsymptomatisch entweder mit Nusinersen oder mit Gentherapie behandelten Kindern lassen im Unterschied zu erst im Symptomstadium behandelten Patienten erwarten, dass <ul style="list-style-type: none"> <li>- Motorische Meilensteine erreicht werden</li> <li>- Respirator-unabhängiges Überleben möglich ist</li> </ul>
GfH	Ein SMA-Screening soll eine präsymptomatische Erfassung der Träger homozygoter Deletionen von Exon 7 (und Exon 8) im <i>SMN1</i> -Gen ermöglichen und somit eine sofortige kausale Therapie ermöglichen, bevor die Motoneurone absterben. Für andere molekulare Veränderungen im <i>SMN1</i> -Gen mit gleicher klinischer Relevanz (z. B. untypische Deletionen, Punktmutationen) ist eine frühe Erkennung zwar ebenfalls wünschenswert, aber derzeit technisch nicht umsetzbar.

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

**6. Welche Folgen resultieren aus der durch ein SMA-Screening bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / der Prognose? (Gibt es Unterschiede hinsichtlich des SMA-Typs?)**

Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. C. Wieg	Die Gentherapie kann sowohl Überleben, als auch die drohende Behinderung deutlich verbessern. Bei SMA 1 gilt dieses nur sehr eingeschränkt, SMA II und III deutlich besser.
Prof. Dr. B. Wirth	Bei SMA2-4 würde eine präsymptomatische Therapie vermutlich einen lebenslangen Schutz vor Entwicklung einer SMA bedeuten. Bei SMA1 wurde bereits eine erhebliche Verbesserung nachgewiesen. Ein Teil der präsymptomatisch therapierten SMA1 Patienten sind ebenfalls bisher komplett symptomfrei.
Hr. T. Fiedler	Je früher die Diagnose und Therapie, je früher kann dem Untergang der Motoneuronen und der daraus resultierendem Muskelatrophie und deren Folgen, wie frühzeitigem Tod (Typ1) oder Behinderung mit starken Kontrakturen der gesamten Skelettmuskulatur (Typ 2-3) entgegengewirkt werden.
Cystinose Stiftung	<i>Ansprechpartner: Prof. Dr. Müller-Felber</i> Daten zur Abhängigkeit des Behandlungseffekts mit SMN-basierten Therapiestrategien bestätigen, dass die oben genannten grundsätzlichen Erwägungen in analoger Weise auch beim Menschen Gültigkeit haben. Die bisher auf Kongressen vorgestellten Daten zum präsymptomatischen Einsatz von Nusinersen zeigen, dass ein präsymptomatischer Therapiebeginn dem Beginn bei symptomatischen Patienten erheblich überlegen ist. Die Daten sind aktuell zur Publikation eingereicht (13). Patienten mit Typ 1 und Typ 2 und ausgeprägteren Symptomen zeigen einen deutlich schlechteren Therapieerfolg als solche mit einer geringeren Symptomlast zu Beginn der Therapie (10). Patienten mit SMA-3 zeigten bei frühem Therapiebeginn ein besseres funktionelles Ergebnis als bei Beginn in einem höheren Lebensalter (12). Im Rahmen des Modellprojekts wurden bisher 8 präsymptomatische Patienten mit Nusinersen behandelt. Im bisherigen Beobachtungszeitraum von im Mittel 6 Monaten zeigen die Patienten keine klinischen oder neurophysiologischen Hinweise auf eine spinale Muskelatrophie. Die Kinder konnten die für das Lebensalter zu erwartenden Meilensteine erreichen. Der weitere Verlauf bleibt abzuwarten. Ein weiterer, erst kürzlich diagnostizierter Patient wies bereits zum Zeitpunkt der Geburt erste klinische Zeichen einer spinalen Muskelatrophie auf. Langzeitdaten dieses Patienten fehlen noch.
DGM	Beim Typ I resultiert eine dramatische Verbesserung durch die Vorverlegung der Diagnose. Soweit momentan absehbar, könnte für Typ III ein fast normales Leben erreicht werden. Typ II könnte in einen Typ III umgewandelt werden (siehe Antwort auf Frage 5). Langzeitdaten existieren selbstverständlich bisher NICHT!
DGN	Möglichkeit eines frühzeitigen Therapiebeginns mit mutmaßlich deutlich verbesserter Prognose (insbesondere bei SMA Typ 1) im Langzeitverlauf (s.o.) Aufgrund der pathophysiologischen Grundlage ist bei frühzeitiger Therapie ein erheblicher Therapieeffekt zu erwarten.  CAVE: Langzeitdaten hinsichtlich der Effektivität von Nusinersen (und anderen Therapieansätzen der klinischen Studien) liegen naturgemäß noch nicht vor! Zudem möglicherweise auch individuelles Ansprechen auf einzelne Therapieansätze (auch unabhängig des Therapiebeginns!).

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort																					
	Bei Typ 3 stellt sich die Frage des Zeitpunktes des Therapiebeginns, da hier der Verlauf variabel sein teils milder sein kann (Berücksichtigung der SMN2-Genkopienzahl hierfür jedoch eher unzureichend, da Korrelation nicht eindeutig, weitere (genetische) Modulatoren spielen höchstwahrscheinlich eine Rolle)). Trotzdem erfährt eine relevante Population von SMA III Patienten eine erhebliche Einschränkung der Motonik mit Rollstuhlpflichtigkeit und respiratorischen Einschränkungen.																					
DGSPJ	Insbesondere bei der SMA Typ 1 ist die Bedeutung eines frühen Behandlungsbeginns eindrucksvoll. Bei den präsymptomatisch behandelten Kindern, die in einem Alter <6 Wochen in die NUTURE Studie eingeschlossen wurden, lernten ein Drittel der untersuchten Kinder zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung altersentsprechend zu laufen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Mortalität und Beatmungsnotwendigkeit deutlich sinken, wenn eine frühzeitige Behandlung initiiert wird.																					
Biogen GmbH	<p>Im April 2011 ist die <i>Evidence Evaluation and Methods Workgroup</i> zusammengekommen, um Methoden und Ansätze zu beurteilen, die von der externen <i>Evidence-based Review Group (ERG) des Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children (ACHDNC) des Secretary of Health and Human Services</i> verwendet werden. Im April 2012 wurde in einer Veröffentlichung, festgehalten, dass ein Entscheidungsanalysemmodell eine Schätzung der Spanne der verhinderten Fälle, der verhinderten Todesfälle und/oder der Zahl der behandlungsbedürftigen Kinder sowie anderer Gesundheitsparameter für den Vergleich eines universellen Screenings mit einer klinischen Identifizierung liefern könnte. Die SMA ist die fünfte Krankheit, bei der eine Entscheidungsanalysemmodellierung in die Evidenzprüfung und -synthese einbezogen wurde.</p> <p>Die veröffentlichte Literatur zur SMA ist, was Daten zur Prävalenz, zum natürlichen Verlauf und zum therapeutischen Ansprechen betrifft, sehr begrenzt. Für dieses Review konnten die vorläufigen Daten aus Screening-Pilotprogrammen in New York und Taiwan in Kombination mit weiteren Daten verwendet werden. Durch die Modellierung konnte, die im Rahmen des systematischen Reviews identifizierte Evidenzbasis aufgebessert werden, indem Hochrechnungen der wichtigsten Gesundheits- Outcomes auf Populationsebene für das SMA-Screening im Vergleich zur klinischen Identifizierung umgesetzt wurden.</p> <p><b>Ergebnisse:</b></p> <p>Tabelle 4. Es wurde die jährliche Anzahl an SMA-Fällen und assoziierten Phänotypen, die unter dem SMA-Screening im Vergleich zur klinischen Identifizierung identifiziert wurden, hochgerechnet.</p> <p style="text-align: center;"><b>Projected Cases for Newborn Screening for SMA Disease Compared With Clinical Identification for a Cohort of 4 Million Children in the US*</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Universal Newborn Screening</th> <th>Clinical Identification</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Type I</td> <td>196 (82 - 413)</td> <td>196 (82 - 413)</td> </tr> <tr> <td>Symptomatic</td> <td>45 (1 - 192)<sup>a</sup></td> <td>196 (82 - 413)</td> </tr> <tr> <td>Asymptomatic</td> <td>151 (133 - 363)<sup>a</sup></td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Type II<sup>b</sup></td> <td>167 (70 - 351)</td> <td>167 (70 - 351)<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td></td> <td><sup>c</sup>- all asymptomatic at time of diagnosis (11 days)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>364 (152 - 764)</td> <td>364 (152 - 764)</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup>By 11 days of life  <sup>b</sup>At any age, clinical identification indicates all cases are symptomatic</p> <p>Tabelle 5. Es wurden die Gesundheits-Outcomes (d. h. Mortalität und Beatmungspflicht) bei Fällen von SMA Typ I hochgerechnet, die durch das SMA-Screening diagnostiziert und durch klinische Identifizierung diagnostiziert wurden.</p>		Universal Newborn Screening	Clinical Identification	Type I	196 (82 - 413)	196 (82 - 413)	Symptomatic	45 (1 - 192) <sup>a</sup>	196 (82 - 413)	Asymptomatic	151 (133 - 363) <sup>a</sup>	—	Type II <sup>b</sup>	167 (70 - 351)	167 (70 - 351) <sup>a</sup>		<sup>c</sup> - all asymptomatic at time of diagnosis (11 days)		Total	364 (152 - 764)	364 (152 - 764)
	Universal Newborn Screening	Clinical Identification																				
Type I	196 (82 - 413)	196 (82 - 413)																				
Symptomatic	45 (1 - 192) <sup>a</sup>	196 (82 - 413)																				
Asymptomatic	151 (133 - 363) <sup>a</sup>	—																				
Type II <sup>b</sup>	167 (70 - 351)	167 (70 - 351) <sup>a</sup>																				
	<sup>c</sup> - all asymptomatic at time of diagnosis (11 days)																					
Total	364 (152 - 764)	364 (152 - 764)																				

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort												
	<p style="text-align: center;"><b>Projected 52-Week Outcomes for Type 1 SMA Cases (and Treated Before 6 Weeks), Base Case Estimate (Range)</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Universal Newborn Screening</th> <th style="text-align: center;">Clinical Identification</th> <th style="text-align: center;">Cases or Deaths Averted</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ventilator-dependent cases</td> <td style="text-align: center;">4 (0 - 18)</td> <td style="text-align: center;">52 (17 - 109)</td> <td style="text-align: center;">48 (16 - 100)</td> </tr> <tr> <td>Deaths</td> <td style="text-align: center;">3 (0 - 13)</td> <td style="text-align: center;">36 (13 - 75)</td> <td style="text-align: center;">33 (14 - 68)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*Not at higher risk for SMA. *Ranges represent one-way sensitivity analysis on each parameter.</small></p> <p>Zusammenfassend kann aufgrund der Ergebnisse des Reviews angenommen werden, dass durch eine frühere Diagnose und Behandlung wahrscheinlich weniger Todes- und Beatmungsfällen, im Vergleich zur herkömmlichen klinischen Identifizierung der SMA Typ 1, vor dem ersten Lebensjahr auftreten würden. Für andere Subtypen von SMA werden wahrscheinlich zusätzliche Vorteile entstehen [9].</p>		Universal Newborn Screening	Clinical Identification	Cases or Deaths Averted	Ventilator-dependent cases	4 (0 - 18)	52 (17 - 109)	48 (16 - 100)	Deaths	3 (0 - 13)	36 (13 - 75)	33 (14 - 68)
	Universal Newborn Screening	Clinical Identification	Cases or Deaths Averted										
Ventilator-dependent cases	4 (0 - 18)	52 (17 - 109)	48 (16 - 100)										
Deaths	3 (0 - 13)	36 (13 - 75)	33 (14 - 68)										
DGKJ	<p>Der Erfolg und damit das Ansprechen auf die Therapie hängen eindeutig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns ab. Interimsanalysen der NURTURE-Studie, welche die Effekte einer präsymptomatischen Nusinersen-Therapie untersucht, zeigen sogar, dass eine Therapie vor Symptombeginn eine weitgehend normale motorische Entwicklung ermöglichen kann (ClinicalTrials.gov.: NCT02386553) Es erscheint sinnvoll aus der NURTURE Studie nur die Patienten mit 2 SMN2-Kopien zu berücksichtigen. Dann ist folgender Vergleich mit der Behandlungsgruppe der EN-DEAR Studie möglich. Bei der Gegenüberstellung zeigen sich deutliche Unterschiede in Bezug auf die motorische Entwicklung.</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Meilenstein</th> <th>Präsymptomatische Therapie (n=15)<sup>1</sup></th> <th>Symptomatische Therapie (n=73)<sup>2</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Volle Kopfkontrolle</td> <td style="text-align: center;">15/15 (100%)</td> <td style="text-align: center;">16/73 (22%)</td> </tr> <tr> <td>Freies Sitzen</td> <td style="text-align: center;">15/15 (100%)</td> <td style="text-align: center;">6/73 (8%)</td> </tr> <tr> <td>Freies Gehen</td> <td style="text-align: center;">8/15 (53%)</td> <td style="text-align: center;">0/73 (0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> Anteil der Nurture Studie mit 2 SMN2 Kopien, (Swoboda 2018, Vortrag WMS, s. Anhang, Manuskript eingereicht)  <sup>2</sup> Behandlungsarm aus der ENDEAR Studie (Finkel 2017, Supplement Figure S4)</p> <p>Ähnlich groß sind die Unterschiede zwischen den beiden Kohorten in Bezug auf das Überleben ohne Dauerbeatmung (&gt; 16 h/Tag) Während in der EN-DEAR Studie rund 40% der Patienten unter Therapie eine Dauerbeatmung benötigten oder verstarben, war dies bei keinem der 15 präsymptomatisch behandelten Patienten in der NURTURE Studie der Fall.</p> <p>Der Vergleich der beiden Kohorten aus den klinischen Studien spiegelt sich auch im klinischen Alltag beim Einsatz von Nusinersen wieder. Bei bereits symptomatischen Patienten beobachten wir eher kleine motorische Fortschritte. Das Erreichen von Meilensteinen wie freies Sitzen oder freie Gehfähigkeit sind eher die Ausnahme. Im Gegensatz dazu ermöglicht der präsymptomatische Einsatz zum Teil eine fast normale motorische Entwicklung.</p> <p>Zusätzlich identifizieren aktuelle Daten verschiedener Expanded Access Programme für Nusinersen einen frühen Therapiebeginn als die entscheidende Determinante für den Therapieerfolg (Pechmann et al. 2018, Pane et al. 2018, Farrar et al. 2018).</p>	Meilenstein	Präsymptomatische Therapie (n=15) <sup>1</sup>	Symptomatische Therapie (n=73) <sup>2</sup>	Volle Kopfkontrolle	15/15 (100%)	16/73 (22%)	Freies Sitzen	15/15 (100%)	6/73 (8%)	Freies Gehen	8/15 (53%)	0/73 (0%)
Meilenstein	Präsymptomatische Therapie (n=15) <sup>1</sup>	Symptomatische Therapie (n=73) <sup>2</sup>											
Volle Kopfkontrolle	15/15 (100%)	16/73 (22%)											
Freies Sitzen	15/15 (100%)	6/73 (8%)											
Freies Gehen	8/15 (53%)	0/73 (0%)											

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Diese Therapieerfolge sind bislang am eindeutigsten für Patienten mit Typ I in den ersten zwei Lebensjahren belegt (Finkel et al. 2017). Studienergebnisse zu Patienten mit Typ II oder Typ III belegen eindeutige Verbesserungen in motorischen Fähigkeiten behandelter Patienten (Mercuri et al. 2018). Ein späterer Therapiebeginn ist auch in dieser Gruppe mit einem schlechteren outcome verbunden als ein früher Beginn. (vgl. Abbildung 2 bei Mercuri et al 2018) Aufgrund der pathophysiologischen Grundlage ist bei frühzeitiger Therapie ein erheblicher Therapieeffekt zu erwarten.</p> <p>Für Patienten mit Typ IV wurden bisher keine Studien durchgeführt.</p> <p>Der Verlauf der Erkrankung und damit das motorische Entwicklungspotential kann beim Typ I durch einen vorverlegten Therapiebeginn unmittelbar nach Geburt eindeutig und hochsignifikant verbessert werden. Das Überleben in den ersten Lebensjahren wird hochsignifikant verbessert, u.U. geht ein sehr früher Therapiebeginn mit einer normalen Lebenserwartung einher. Allerdings fehlen noch Ergebnisse einer mehrjährigen Krankheitsbeobachtung unter Therapie. Bei Typ II und Typ III der SMA ist aufgrund der Pathophysiologie zu erwarten, dass bei frühzeitigem Behandlungsbeginn auch langfristig eine weitgehende Beschwerdefreiheit erreicht werden kann. Langzeitstudien liegen naturgemäß noch nicht vor.</p> <p>Nachdem die genannten Schweregrade anhand des Erreichens motorischer Meilensteine definiert sind, lässt sich diese Eingruppierung für den individuellen Patienten zum Zeitpunkt des Neugeborenen-Screenings zwangsläufig nicht durchführen. Biomarker, die eine definitive Abschätzung der Prognose erlauben, fehlen bisher. Die Anzahl der SMN2-Kopienanzahl ist der Parameter, der noch die beste Abschätzung erlaubt. Allerdings ist auch hier im individuellen Fall nur eine begrenzte Aussage möglich. In einer gepoolten Kohorte von SMA-Patienten zeigte sich, dass Patienten mit einer SMN2- Kopienzahl von 2 zu 73% einen Typ I, zu 16% einen Typ II und zu 5 % einen Typ III entwickeln. Patienten mit einer SMN2- Kopienzahl von 3 entwickeln zu 15% einen Typ I, zu 55 % einen Typ II und zu 30 % einen Typ III (Calucho et al. 2018).</p> <p>Auch wenn es natürlich wünschenswert ist, bessere Biomarker für die Prognose zu entwickeln, darf nicht außer Acht gelassen werden, dass ein Großteil der Patienten mit Typ III innerhalb der ersten beiden Lebensjahrzehnte die Gehfähigkeit verliert und somit auch diese Gruppe rechtzeitig einer Behandlung zugeführt werden sollte. Es ist anzunehmen, dass auch Patienten mit einem späteren Symptombeginn von einer frühen Diagnose profitieren. Wenn nicht gleich eine Behandlung begonnen wird, kann zumindest eine exakte klinische Verlaufskontrolle indiziert werden. Bei ersten klinischen Auffälligkeiten (z.B. Verlust der Muskeleigenreflexe), die für den Patienten selber nicht bemerkbar sind, könnte dann eventuell eine Therapie begonnen werden. Vermutlich würden auch diese Patienten von einer damit sehr frühen Therapie profitieren.</p>
GfH.	<p>Bei Patienten mit SMA1 wurde bereits eine erhebliche Verbesserung der aufgetretenen Symptome nachgewiesen. Ein Teil der präsymptomatisch therapierten SMA1-Patienten ist bisher als symptomfrei beschrieben. Bei SMA2-4 bedeutet eine präsymptomatische Therapie möglicherweise einen lebenslänglichen Schutz vor der Entwicklung einer SMA.</p>



Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

**7. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zu gerätetechnischen Voraussetzungen) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.**

Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. C. Wieg	Genetische Testung, siehe Pilotprojekt im bayschen Screeningprogramm Sehr hohe Sensitivität und Spezifität
Prof. Dr. B. Wirth	Der 1. Screening Test soll Neugeborene mit homozygoten <i>SMN1</i> -Deletion mittels Allel-spezifischer PCR aus dem Guthrie-Spot identifizieren. Bei positiv erfassten Kindern soll anhand einer 2. Blutprobe (2-3 ml EDTA-Blut) eine quantitative Bestimmung sowohl der <i>SMN1</i> als auch der <i>SMN2</i> Kopien mittels MLPA durchgeführt werden. Die <i>SMN2</i> Kopien geben einen starken Hinweis zum erwarteten Schweregrad der SMA. Beide Tests sind hoch sensitiv und spezifisch. Die quantitative Bestimmung mittels MLPA sollte jedoch nur in einem Referenzlabor durchgeführt werden. Persönlich denke ich, sollte es ein einziges Labor in Deutschland sein, das die ca. 100 Tests zur Bestätigung der homozygoten <i>SMN1</i> Deletion und Quantifizierung der <i>SMN2</i> Kopienzahl durchführt.
Cystinose Stiftung	<i>Ansprechpartner: Dr. Gläser</i> In einem Screening-Test mittels z. B. Allel-spezifischer PCR können Neugeborene mit homozygoter Deletion im <i>SMN1</i> -Gen identifiziert werden. Nach einem positiven Screeningbefund wird in einem zweiten Schritt z. B. durch eine MLPA-Analyse die homozygote Deletion bestätigt (Konfirmation) und gleichzeitig die <i>SMN2</i> -Kopienzahl (Therapierelevanz) semiquantitativ bestimmt. Sowohl die Allel-spezifische PCR als auch die MLPA haben eine sehr hohe Spezifität und Sensitivität. Eine hohe Qualität ist durch erfahrene Screening-Laboratorien und humangenetische Einrichtungen gewährleistet, die über ein entsprechendes Qualitätsmanagement verfügen. Zeitpunkt: Das Screening sollte gleichzeitig mit dem in Deutschland etablierten Neugeborenen-Screening (sogenanntes Erweitertes Neugeborenen-Screening) zwischen 36 und 48 (72) Lebensstunden durchgeführt werden. Der Beginn der Behandlung ist zeitkritisch, da wie oben ausgeführt degenerierte Motoneurone nur in sehr geringem Maße regenerationsfähig sind und bei einem Teil der Patienten bereits innerhalb der ersten Lebensstage mit einem relevanten Untergang von Motoneuronen zu rechnen ist.
DGM	Kann von der Patientenorganisation nicht beantwortet werden.
DGGG	7.-9.:95-98 % der Patienten mit SMA Typ 1 tragen eine homozygote <i>SMN1</i> -Deletion. Der Nachweis einer solchen homozygoten Deletion hat damit eine Sensitivität von über 95 % und eine Spezifität von über 99 % für die 5q-assoziierte SMA <sup>6</sup> . 2-5 % der Patienten tragen auf einem Allel die erwähnte Deletion, auf dem anderen Allel eine Punktmutation. Homozygote oder compound-heterozygote Punktmutationen sind extrem selten. Neben dem <i>SMN1</i> -Gen liegt das zu 99 % identische <i>SMN2</i> -Gen, das überwiegend funktionsgeminderte <i>SMN</i> -Proteintranskripte produziert, denen das Exon 7 fehlt; nur zu einem kleinen Anteil wird ein voll funktionsfähiges Protein transkribiert <sup>3</sup> . Daher kann die Anzahl der <i>SMN2</i> -Gen-Kopien den Ausprägungsgrad der klinischen Symptomatik beeinflussen; eine exakte Vorhersage des SMA-Typs aus der Anzahl der <i>SMN2</i> -Kopien ist aber nicht möglich.  Für einen Screeningtest ist ein kostengünstiges Verfahren, das die homozygote <i>SMN1</i> -Deletion zuverlässig nachweist, geeignet, zum Beispiel die PCR mit Restrik-

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>tionsverdau, die MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplifikation) oder q-PCR<sup>10</sup>. Die MLPA weist zusätzlich die Anzahl der SMN2-Kopien nach, was eine prognostische Einschätzung erlaubt.</p> <p>Analytische Sensitivität (bezogen ausschließlich auf die homozygote <i>SMN1</i>-Deletion): PCR/Restriktionsverdau: &gt;90%; dabei keine Erfassung Heterozygoter; MLPA/quantitative PCR (homozygote/heterozygote Deletion): 100%; MLPA/qPCR plus <i>SMN1</i>-Sequenzierung: &gt;99 % (bezogen auf compound-heterozygote <i>SMN1</i>-Deletion/Mutation). Analytische Spezifität: PCR/Restriktionsverdau: &gt;90%; MLPA/quantitative PCR: &gt;99 % für homozygote/heterozygote <i>SMN1</i>- (und <i>SMN2</i>-) Deletionen; keine Information zu seltenen Punktmutationen<sup>10</sup>. Ein falsch-negatives Ergebnis ist hier in 2-5 % der Patienten zu erwarten, nämlich bei denen, die auf einem oder beiden Allelen eine Punktmutation tragen, die mit der MLPA nicht zu erfassen ist. Es würden mittels MLPA auch Anlageträger für eine heterozygote Deletion erfasst. Anlageträger für eine Punktmutation würden nicht erfasst, ebenso keine Anlageträger, die zwei SMN1-Kopien auf einem Allel tragen (ca. 4 %)⁵. Die Sensitivität könnte erhöht werden, wenn zumindest bei allen Kindern, die eine heterozygote Deletion tragen, eine Sequenzierung zum Ausschluss/Nachweis von Punktmutationen durchgeführt würde (s. aber auch 23).</p>
DGN	<p>In jedem Fall ist eine genetische Screeningmethode anzuwenden (Chien et al. 2016, Evidence Based Review, 2018, Saffari et al. 2018).</p> <p>Momentan werden zwei unterschiedlich Ansätze in Modellprojekten untersucht. Im deutschen Modellprojekt wird das Screening durch Detektion einer homozygoten Deletion von Exon 7 im <i>SMN1</i> Gen mittel RT-PCR untersucht. Heterozygote Carrier werden mit diesem Vorgehen nicht erfasst. Zwangsläufig können damit 5 % der Patienten mit einer heterozygoten Deletion und einer Punktmutation auf dem zweiten Allel nicht erfasst werden. Im Gegenzug entfällt die Problematik der Detektion gesunder Carrier.</p> <p>In Taiwan hingegen wurde das Screening mittels modifizierte real-time COP-PCR oder multiplex oder droplet digital PCR (ddPCR) aus dem Trockenblut (basierend auf einer Analyse des c.888+100A/G Polymorphismus im <i>SMN1</i>-Gen) durchgeführt. Hierbei zeigt sich eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 100%. Damit konnten Betroffene in einer Kohorte von über 120.000 zuverlässig identifiziert (Vidal-Folch N et al. 2018, Niba Ete et al. 2017, Chien et al. 2017). Falsch-positive Ergebnisse, infolge z.B. von <i>SMN1</i> Hybriden, können mithilfe einer secondtier droplet digital PCR aus der Trockenblutkarte eliminiert werden, was der Methode einen positiven prädiktiven Wert von 100% verleiht. Falsch-Negative Resultate aufgrund von <i>SMN2</i>-Hybriden werden laut Chien et al. als vernachlässigbar gering angegeben, können jedoch durch die Methode ebenso wenig ausgeschlossen werden wie compound heterozygote Patienten, die auf dem anderen Allel Träger einer pathologischen Punktmutation sind (ca. 5% aller Patienten). Diese könnten eindeutig identifiziert werden, wenn alle heterozygoten Screeningergebnisse (Nachweis einer einzelnen <i>SMN1</i> Deletion) weiterverfolgt und abgeklärt würden. Dieses würde allerdings bedeuten, dass in Deutschland bei einer angenommenen jährlichen Geburtenzahl von 800.000 Kindern bei 16.000 Kindern und ihren Familien eine vertiefte genetische Aufklärung und Untersuchung erfolgt.</p> <p>Wenn ein Labor bereits ein SCID Screening mittels RT-PCR etabliert hat, wie es ab Frühjahr 2019 in den deutschen Laboren der Fall sein wird, kann das SMA Scree-</p>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>ring einfach implementiert werden, indem mit abgestimmten Oligonukleotiden und einer spezifische SMN1 Sonde der RT-PCR-Ansatz im gleichen DNA-Extrakt erweitert wird. Es gibt zahlreiche homemade Protokolle, die sich als günstiger und flexibler im Einsatz zeigen, als kommerzielle Lösungen von Unternehmen wie z.B. Perkin Elmer, die zwar die kompletten Reagenzien und Protokolle bereitstellen, die aber im Moment noch nicht im Ganzen CE-zertifiziert sind.</p> <p><i>Chien et al. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. J Pediatr. 2017;190:124-129.</i></p>
DGSPJ	<p>Zu den technischen Voraussetzungen für die Methoden, die im Rahmen des Screenings zum Einsatz kommen, möchten wir auf die entsprechenden Experten verweisen.</p>
Biogen GmbH	<p>Zur Beantwortung der Fragestellung nach den geeigneten diagnostischen Maßnahmen für ein SMA-Screening, konnten im Review der <i>The Evidence-based Review Group</i> folgende Publikation identifiziert werden [9].</p>
DGKJ	<p>In jeden Fall ist eine genetische Screeningmethode anzuwenden (Chien et al. 2016, Evidence Based Review, 2018, Saffari et al. 2018).</p> <p>Momentan werden zwei unterschiedlich Ansätze in Modellprojekten untersucht. Im deutschen Modellprojekt wird das Screening durch Detektion einer homozygoten Deletion von Exon 7 im SMN-1 Gen mittel RT-PCR untersucht. Heterozygote Carrier werden mit diesem Vorgehen nicht erfasst. Zwangsläufig können damit 5 % der Patienten mit einer heterozygoten Deletion und einer Punktmutation auf dem zweiten Allel nicht erfasst werden. Im Gegenzug entfällt die Problematik der Detektion gesunder Carrier.</p> <p>In Taiwan hingegen wurde das Screening mittels modifizierte real-time COP-PCR oder multiplex oder droplet digital PCR (ddPCR) aus dem Trockenblut (basierend auf einer Analyse des c.888+100A/G Polymorphismus im <i>SMN1</i>-Gen) durchgeführt. Hierbei zeigt sich eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 100%. Damit konnten 7 Betroffene in einer Kohorte von über 120.000 zuverlässig identifiziert (Vidal-Folch N et al. 2018, Niba Ete et al. 2017, Chien et al. 2017). Falsch-positive Ergebnisse, infolge z.B. von <i>SMN1</i> Hybriden, können mithilfe einer second-tier droplet digital PCR aus der Trockenblut-karte eliminiert werden, was der Methode einen positiven prädiktiven Wert von 100% verleiht. Falsch-Negative Resultate aufgrund von <i>SMN2</i>-Hybriden werden laut Chien et al. als vernachlässigbar gering angegeben, können jedoch durch die Methode ebenso wenig ausgeschlossen werden wie compound heterozygote Patienten, die auf dem anderen Allel Träger einer pathologischen Punktmutation sind (ca. 5% aller Patienten). Diese könnten eindeutig identifiziert werden, wenn alle heterozygoten Screeningergebnisse (Nachweis einer einzelnen <i>SMN1</i> Deletion) weiterverfolgt und abgeklärt würden. Dieses würde allerdings bedeuten, dass in Deutschland bei einer angenommenen jährlichen Geburtenzahl von 800.000 Kindern bei 16.000 Kindern und ihren Familien eine vertiefte genetische Aufklärung und Untersuchung erfolgt. Es würden dann ca. 5 weitere Patienten identifiziert werden.</p> <p>Falls ein Labor die RT-PCR für das Neugeborenen-Screening auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID) einsetzt, könnte das SMA Screening unter der Voraussetzung eines verfügbaren IVD-konformen Testes dort methodisch implementiert werden. Derzeit liegen jedoch noch keine Informationen vor, in welchem Umfang RT-PCR basierte SCID Tests in Deutschland ab Frühjahr 2019 in den Screeninglaboratorien eingesetzt werden.</p>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
GfH	Der Screening-Test (Schritt 1) soll Neugeborene mit homozygoter <i>SMN1</i> -Deletion mittels Allel-spezifischer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) identifizieren. Bei positiv getesteten Kindern soll anhand einer Blutprobe eine Konfirmationstestung (Schritt 2) durch semiquantitative Bestimmung sowohl der <i>SMN1</i> - als auch der <i>SMN2</i> -Kopien, z.B. mittels MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), durchgeführt werden. Die Anzahl der <i>SMN2</i> -Kopien gibt einen starken Hinweis auf den zu erwartenden Schweregrad der SMA. Beide Teststrategien sind hoch sensitiv und spezifisch. Das Neugeborenen-Screening (Schritt 1) sollte an Einrichtungen mit ausgewiesener und langjähriger Erfahrung sowie etabliertem Qualitätsmanagement im Bereich Neugeborenen-Screening erfolgen. Die Konfirmationsanalyse (Schritt 2) sollte an humangenetischen Einrichtungen mit ausgewiesener und langjähriger Erfahrung sowie etabliertem Qualitätsmanagement und SMA-Diagnostik (Schritt 2) unter Berücksichtigung der S2K-Leitlinien der GfH erfolgen (s. 20.).

**8. Welche negativen Folgen sind bei einem SMA-Screening zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei (z. B. falsch positive/negative Befunde, nicht-intendierte Befunde, Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder andere diagnostizierte Erkrankungen, Abklärungsdiagnostik)?**

Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. C. Wieg	Wenn die Diagnose gestellt wird, die extrem hohen Therapiekosten aber nicht von den Kostenträgern übernommen werden, bzw. die Initialtherapiekosten in den Zentren übernommen werden müssen, wird es extreme Probleme in der Patientenführung vor Ort geben.
Prof. Dr. B. Wirth	Der Test ist 100% aussagekräftig, sofern eine homozygote <i>SMN1</i> Deletion identifiziert wird. In wenigen Fällen (<0,5%) bleiben Menschen mit homozygoten <i>SMN1</i> Deletionen lebenslanglich asymptomatisch aufgrund von protektiven modifizierenden Genen, wie z.B. PLS3 Heraufregulation oder NCALD Herunterregulation. Diese Fälle können allerdings nicht auf DNA Ebene bestimmt werden, sondern nur auf RNA Ebene. Dies wurde bisher nur in wissenschaftlichen Projekten durchgeführt und sollte nicht Teil des Screenings sein. Nicht erfasst werden Patienten mit homozygoten oder compound heterozygoten Punktmutationen im <i>SMN1</i> Gen (~3.4%) Aus den Beobachtungen einer einjährigen Pilotstudie in New York ergab sich eine gute Akzeptanz des SMA Neugeborenen Screenings in der Bevölkerung.
Hr. T. Fiedler	Da eine frühzeitige Behandlung den Krankheitsverlauf einschränkt, stoppt oder gar verbessert, und der Verlauf z.B. bei Typ 1 zum Tod im Säuglingsalter führen kann, steht dies in keinem Verhältnis.
Cystinose Stiftung	<i>Ansprechpartner: Prof. Dr. Müller-Felber</i> In dem Modellprojekt konnte in allen Fällen, in denen das Screening den Nachweis einer homozygoten Deletion im Exon 7 des <i>SMN1</i> -Gens erbracht hatte, dieser Befund in einer zweiten Blutentnahme, die in einem unabhängigen Labor untersucht wurde, bestätigt werden. Negative Folgen durch falsch positive Befunde entfallen nach dem bisherigen Stand des Modellprojektes somit. Im bisherigen Beobachtungszeitraum wurden in Bayern keine Diagnosen einer 5q-SMA bei Kindern gestellt, die im Screening untersucht worden waren und dort einen unauffälligen Befund aufwiesen. Die im Zeitraum des Modellprojektes in der

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>bayrischen Kohorte detektierten zusätzlichen 7 Patienten mit spinaler Muskelatrophie (4 x Typ 1, 3 x Typ 3) wurden entweder in Kliniken geboren, die nicht am Modellprojekt teilnehmen oder in den Jahren vor Start des Modellprojekts geboren und erst 2018 diagnostiziert. Allerdings liegt nach Angaben der Literatur bei ca. 5% der betroffenen Kinder die Kombination einer heterozygoten Deletion im SMN1-Gen und einer Punktmutation vor (14). Diese Kinder könnten bei dem im Modellprojekt verwendeten Untersuchungsansatz mit Nachweis einer homozygoten Deletion im Exon 7 des SMN1-Gens erst nach Ausbruch der Erkrankung diagnostiziert werden. Im vorliegenden Zeitraum ist dieser Fall in der Screeningpopulation nicht bekannt geworden.</p> <p>Bei Kindern mit 4 und mehr SMN2-Kopien kann momentan noch nicht mit letzter Sicherheit gesagt werden, wann es zu einem Krankheitsausbruch kommt. Diese Kinder werden entsprechend den amerikanischen Empfehlungen (14) mit einer „wait and see“ Strategie betreut. Hieraus ergibt sich eine mögliche psychische Belastung der Familie. Eine ergänzende psychologische Untersuchung ist in Planung, um diesen Effekt klarer fassen zu können.</p>
DGM	<p>Die Vorteile des NBS würden mit Sicherheit die Nachteile überwiegen. Jeder positive Befund wird kontrolliert und soweit bekannt vorher nicht den Eltern mitgeteilt. Welche nichtintendierten Befunde festgestellt werden könnten, entzieht sich unserer Kenntnis. Ein SMA Befund sollte erst dann mitgeteilt werden, wenn die Diagnose zweifelsfrei feststeht.</p> <p>Falsch negative Befunde: in wenigen Fällen wird der Test negativ ausfallen und das Kind wird trotzdem eine SMA entwickeln. Es besteht dann eine Deletion / Mutation auf einem SMN1-Gen und auf dem anderen befindet sich eine Punktmutation, die unseres Wissens nach nur mit aufwändigeren molekulargenetischen Untersuchungen feststellbar ist. Eine Arbeit kommt auf ca. 3 % Punktmutationen.</p> <p>Den Eltern sollte mitgeteilt werden, dass der Test keine 100%ige Sicherheit bietet, dass das Kind nicht an SMA erkranken wird. Dieser kleine Nachteil wiegt jedoch die Vorteile auf.</p> <p><sup>7</sup> Neuromuscul Disord. 2014 Jul;24(7):617-23. doi: 10.1016/j.nmd.2014.04.003. Epub 2014 Apr 24.</p> <p><i>Novel point mutations in survival motor neuron 1 gene expand the spectrum of phenotypes observed in spinal muscular atrophy patients.</i></p> <p>Jedrzejowska M</p> <p>Ein Trägerstatus des Kindes (in der Regel wird dann auch einer der Eltern Träger sein) sollte den Eltern mitgeteilt werden. Mit der ausdrücklichen Betonung, dass das KEINE Krankheitsbedeutung hat! Die Eltern können dem Kind bei Volljährigkeit diesen Sachverhalt mitteilen. Soweit bekannt ist das nach der momentanen Gesetzeslage nicht möglich.</p> <p>Ein Trägerstatus des Neugeborenen muss aus unserer Sicht Anlass für eine humangenetische Beratung der Eltern sein. Es besteht die Möglichkeit, dass beide Eltern Träger sind, außerdem sollten die Eltern über die Bedeutung des Trägerstatus des Kindes unterrichtet werden. Dieser hat absolut keine Krankheitsbedeutung für das Kind.</p>
DGN	<p>Die Entscheidung, welche Patienten nach positivem Screeningbefund behandelt werden sollen, kann u. E. nicht zuverlässig mit den aktuell zur Verfügung stehenden Bestimmung der SMN2 Kopienzahl gestellt werden (s. Antwort zu Frage 6).</p> <p>Glascocock et al. empfehlen, die SMN2 Kopienzahl als Grundlage für eine Therapieentscheidung zu verwenden (Therapiestart bei 2-3 Kopien, Therapie nur falls</p>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>asymptomatisch bei 1 Kopie, Abwarten und eng getaktete klinische Verlaufskontrollen bei 4 und mehr Kopien). Jedoch haben mehrere Studien gezeigt, dass der von Glascock et al. Angenommene Zusammenhang nur schwach ist (s. Antwort zu Frage 6). Die Empfehlungen von Glascock et al. Enthalten schwer betroffenen Patienten mit 4 und mehr Kopien die Therapie vor und bewirken umgekehrt bei nur leicht betroffenen Patienten mit 2 oder 3 SMN2 Kopien, die ggf. erst im Erwachsenenalter symptomatisch werden wurden, eine lebenslange, invasive und teure Therapie. Des Weiteren ist die Frequenz lebenslang gesunder Träger mit homozygoter SMN1 Deletion in der Bevölkerung nicht bekannt. Ihr Vorkommen ist in SMA Familien beschrieben (Prior et al. 2004). Diese gesunden Individuen wurden gegebenenfalls durch ein Screening einer lebenslangen intrathekalen Nusinersen-Therapie zugeführt werden.</p>
DGSPJ	<p>Durch die Einführung der Screening-Untersuchung sind verschiedene negative Folgen denkbar. Erstens, werden mit der Screening-Untersuchung auch Patienten identifiziert werden, die erst zu einem späteren Zeitpunkt des Lebens Symptome entwickeln werden. Während das Wissen um die Möglichkeit einer frühen Behandlung für manche Patienten als hilfreich erlebt werden dürfte, wird es für andere vermutlich eine Belastung darstellen. Eine starke Selbstbeobachtung auf mögliche Symptome ist denkbar. Auch die Bestimmung der SMN2-Kopien hilft in dieser Frage nur eingeschränkt weiter. Bei gleicher SMN2-Kopienzahl (z.B. 2 oder 3) ist im Einzelfall keine verlässliche Vorhersage des klinischen Verlaufstyps möglich. Zweitens, gibt es bisher keinen evidenzbasierten Konsens zur Frage, zu welchem Zeitpunkt präsymptomatische Patienten idealerweise behandelt werden sollen. Hier sind dringend weitere Analysen, z.B. im Rahmen von Registerstudien notwendig. Drittens ist die genetische Untersuchung, die im Rahmen des Screenings stattfindet, sehr anspruchsvoll in Hinblick auf die Informationsvermittlung und den Einwilligungsprozess. Es ist zu erwarten, dass auch bei Familien ein Informationsbedarf entsteht, die die Untersuchung durchführen lassen und einen unauffälligen oder heterozygoten Befund erhalten. Hier werden entsprechende Informations- und Beratungsangebote notwendig sein, die nicht alleine durch neuromuskuläre Zentren abgedeckt werden können.</p>
Biogen GmbH	<p>Es liegen keine Erkenntnisse zu den Risiken vor, die mit der Identifizierung von Trägern oder der Identifizierung von komplexen Heterozygoten mit Varianten unbekannter klinischer Relevanz verbunden sind. Bislang wurden keine bestätigten falsch negativen Screeningergebnisse bei Neugeborenen, die auf SMA gescreent wurden, gemeldet [11;12].</p>
DGKJ	<p>In jedem Fall muss nach einem positiven Neugeborenen-Screening in Deutschland sehr rasch die Anzahl der SMN2-Kopien bestimmt werden. Diese ist einer der Prädiktoren des Schweregrades der Erkrankung, allerdings als alleiniger nicht verlässlich. Dies stellt das größte Problem dieses genetischen Screenings dar (s. Antwort zu Frage 6). Die Entscheidung, welche Patienten nach positivem Screeningbefund behandelt werden sollen, kann u. E. nicht zuverlässig mit den aktuell zur Verfügung stehenden Bestimmung der SMN2 Kopienzahl gestellt werden (s. Antwort zu Frage 6).</p> <p>Glascock et al. empfehlen, die SMN2 Kopienzahl als Grundlage für eine Therapieentscheidung zu verwenden (Therapiestart bei 2-3 Kopien, Therapie nur falls asymptomatisch bei 1 Kopie, Abwarten und eng getaktete klinische Verlaufskontrollen bei 4 und mehr Kopien). Jedoch haben mehrere Studien gezeigt, dass der von Glascock et al. angenommene Zusammenhang nur schwach ist (s. Antwort zu Frage 6). Die Empfehlungen von Glascock et al. enthalten schwer betroffenen Patienten</p>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	ten mit 4 und mehr Kopien die Therapie vor und bewirken umgekehrt bei nur leicht betroffenen Patienten mit 2 oder 3 <i>SMN2</i> Kopien, die ggf. erst im Erwachsenenalter symptomatisch werden würden, eine lebenslange, invasive und teure Therapie. Des Weiteren ist die Frequenz lebenslang gesunder Träger mit homozygoter <i>SMN1</i> Deletion in der Bevölkerung nicht bekannt. Ihr Vorkommen ist in SMA Familien beschrieben (Prior et al. 2004). Diese gesunden Individuen würden gegebenenfalls durch ein Screening einer lebenslangen intrathekalen Nusinersen-Therapie zugeführt werden.
GfH	Im Falle einer homozygoten Deletion im <i>SMN1</i> -Gen ist der Test zu 100% aussagekräftig. In wenigen Fällen (<0,5%) bleiben Träger einer homozygoten <i>SMN1</i> -Deletion lebenslanglich asymptomatisch aufgrund von protektiven modifizierenden Genen, wie z.B. durch Heraufregulation von PLS3 oder Herunterregulation von NCALD. Patienten mit selteneren Genotypen (z.B. untypische Deletionen, Punktmutationen im <i>SMN1</i> -Gen) werden durch den Screening-Test auf die homozygote Deletion von Exon 7 (und Exon 8) mittels PCR nicht erfasst (ca. 3.4%). Ein negatives Ergebnis im Neugeborenen-Screening schließt also das Vorliegen einer 5q-assoziierten SMA nicht aus. Aus den Beobachtungen einer einjährigen Pilotstudie in New York ergab sich eine gute Akzeptanz des SMA-Neugeborenen-Screenings in der Bevölkerung.

9. Wie viele Träger werden identifiziert?

Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. C. Wieg	Fehlende Datenbasis, da kein deutsches Register für SMA (1:10000, alle Typen in US)
Prof. Dr. B. Wirth	Da beim Neugeborenen Screening nach homozygoten Deletionen gescreent wird, werden SMA-Anlageträger absichtlich nicht erfasst. Dies ist nur mittels einer quantitativen Analyse möglich.
Cystinose Stiftung	<i>Ansprechpartner: Prof. Dr. Müller-Felber</i> Träger werden nicht identifiziert, da im vorliegenden Modellprojekt nur Kinder mit homozygoter Deletion erfasst werden.
DGM	Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2017 kommt zu einer Carrierfrequenz von ~ 1:46 in der europäischen Bevölkerung. <sup>8</sup> Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. Verhaart IEC Orphanet J Rare Dis. 2017 Jul 4;12(1):124. doi: 10.1186/s13023-017-0671-8. Review.  Eine Pilotstudie von 2018 zum NBS aus dem Staate New York kommt zu einer Carrierfrequenz von 1,5%, was ~ 1:66 entspricht. Hier wird auch die sehr erfolgreiche präsymptomatische Behandlung des einzigen identifizierten Neugeborenen mit SMA beschrieben.  <sup>9</sup> Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. Kraszewski JN

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	Genet Med. 2018 Jun;20(6):608-613. doi: 10.1038/gim.2017.152. Epub 2017 Oct 12.
DGN	Zu 9. und 10.: Beim Screening durch Detektion einer homozygoten Deletion von Exon 7 im <i>SMN1</i> -Gen mittel RT-PCR, wie es im deutschen Modellprojekt angewandt wird, werden heterozygote Anlageträger im Screeningverfahren nicht erfasst. Das genetische Screening erfordert nach eingehender Aufklärung entsprechend der Vorgaben des § 9 GenDG eine Zustimmung der Eltern. Bis zu dem Zeitpunkt der Mitteilung des Screeningbefundes können die Eltern ihre Einwilligung widerrufen.
DGSPJ	Bei einer Trägerhäufigkeit von ca. 1:50 und ca. 800.000 Geburten/Jahr sind 16.000 auffällige heterozygote Befunde zu erwarten, die eine entsprechende humangenetische Beratung benötigen.
Biogen GmbH	In einer Pilotstudie in Taiwan konnten (nach Testung von 2937 Proben) keine Träger identifiziert werden. In einer Pilotstudie im US-Bundesstaat New York wurden bislang (nach Testung von 3269 Proben) 48 Träger (mit heterozygoter <i>SMN1</i> -Exon-7-Deletion) identifiziert [11;12].
DGKJ	Zu Fragen 9 und 10: Beim Screening durch Detektion einer homozygoten Deletion von Exon 7 im <i>SMN1</i> -Gen mittel RT-PCR, wie es im deutschen Modellprojekt angewandt wird, werden heterozygote Anlageträger im Screeningverfahren nicht erfasst. Das genetische Screening erfordert nach eingehender Aufklärung entsprechend der Vorgaben des § 9 GenDG eine Zustimmung der Eltern. Bis zu dem Zeitpunkt der Mitteilung des Screeningbefundes können die Eltern ihre Einwilligung widerrufen.
GfH	Da beim Neugeborenen-Screening auf homozygote Deletionen untersucht wird, werden SMA-Anlageträger nicht erfasst.

10. Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewahrt bleiben?

Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. C. Wieg	Dezidierte Aufklärung
Prof. Dr. B. Wirth	Siehe Antwort zu Pkt 9.
Cystinose Stiftung	<i>Ansprechpartner: Prof. Dr. Müller-Felber, Dr. Nennstiel</i> Das genetische Screening im Rahmen des vorliegenden Modellprojektes erfordert nach eingehender Aufklärung entsprechend der Vorgaben des § 9 GenDG eine Zustimmung der Eltern. Bis zu dem Zeitpunkt der Mitteilung des Screeningbefundes können die Eltern ihre Einwilligung widerrufen. Da nur betroffene Kinder identifiziert werden, entspricht die Situation trotz des genetischen Screenings der des etablierten Screenings. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Kinder ist innerhalb weniger Jahre nach der Geburt mit dem Auftreten von Krankheitssymptomen zu rechnen.
DGM	Zu Recht auf Nichtwissen: die Eltern müssen in jedem Fall über das beabsichtigte NBS bei SMA unterrichtet werden. Selbstverständlich muss die Möglichkeit der Ablehnung eingeräumt werden.



Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	Falls das Kind Anlageträger ist, kann das nach momentaner Gesetzeslage wohl nicht mitgeteilt werden. Hier besteht aus unserer Sicht Änderungsbedarf. Hier kann den Eltern ein Recht auf Nichtwissen eingeräumt werden. Zum Recht auf Nichtwissen bei der molekulargenetischen Diagnose SMA: dieses „Recht“ sollte unseres Erachtens nicht zugestanden werden, besonders wenn die Eltern vorher in den Test eingewilligt haben. Hierdurch kann ein unwiderruflicher gesundheitlicher Schaden beim Kind entstehen.
DGGG	Das Recht auf Nichtwissen kann nur gewahrt bleiben, wenn eine umfangreiche Aufklärung und Beratung der Eltern stattfinden kann (s. aber auch Antwort zu 19).
DGSPJ	Das Recht auf Nichtwissen könnte von den Personen gefordert werden, bei denen mit einem Krankheitsbeginn im späteren Verlauf des Lebens zu rechnen ist sowie von heterozygoten Trägern. Die Schwierigkeit aus der SMN2-Kopienzahl auf den Verlaufstyp zu schließen wurde bereits unter 8) erläutert. Ein homozygoter Befund sollte daher immer mitgeteilt werden, auch wenn sich später eine SMA II oder III entwickeln sollte. Hinsichtlich der heterozygoten Befunde verhält es sich so, dass der Großteil der Betroffenen nicht erkrankte Träger sind. Allerdings gibt es eine kleine Zahl von Erkrankten, bei denen eine compound-heterozygote Konstellation vorliegt, d.h. sie sind heterozygot auf die Deletion der Exons 7 und/oder 8 und weisen zusätzlich eine Punktmutation auf. Um auch den compound heterozygot erkrankten Kindern die Möglichkeit einer prä-symptomatischen Therapie zu eröffnen, müssten somit alle heterozygoten Träger über ihren Befund informiert werden, um die Compound Heterozygotie untersuchen zu können. Zusammenfassend lässt sich daher festhalten, dass das Recht auf Nicht-Wissen bei auffälligen Befunden, die nicht oder erst später im Leben zu Symptomen führen, schwierig zu realisieren sein dürfte.
Biogen GmbH	Hierzu liegen der Firma Biogen derzeit keine Informationen vor.
GfH	Durch Einsatz rein qualitativer Verfahren zum Homozygotie-Nachweis der <i>SMN1</i> -Deletion werden Anlageträger unter Neugeborenen nicht erfasst. Indirekt lässt der Homozygotie-Nachweis aber auf die Anlageträgerschaft bei einem Großteil der Eltern schließen. Nach Bestätigung des Vorliegens der homozygoten Deletion im <i>SMN1</i> -Gen muss daher eine genetische Beratung angeboten werden, in welcher der Befund und seine Relevanz für die Angehörigen erläutert werden (§10 Gendiagnostikgesetz – GenDG).

**D Bisheriger Standard/ alternative Interventionen<sup>2</sup>**

**11. Welche Therapien sind bei der Spinalen Muskelatrophie in ihrer therapeutischen Wirksamkeit belegt und in welchem Alter des Kindes sollten sie spätestens eingeleitet werden? Welche Faktoren beeinflussen ggf. eine wirksame Therapie? Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?**

Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. C. Wieg	Es gibt nur die Möglichkeit der Gentherapie, ansonsten eine supportive Therapie mit Heimbeatmung und lebenslanger Komplettpflege. In jedem Fall ist eine deutliche Einschränkung der Lebenszeit zu erwarten (max. wenige Jahre)
Prof. Dr. B. Wirth	Therapie mit Nusinersen (SMN-ASO-Therapie) ist besonders wirksam für jede der

<sup>2</sup> Bezieht sich auf die zu bewertende Screeningmaßnahme

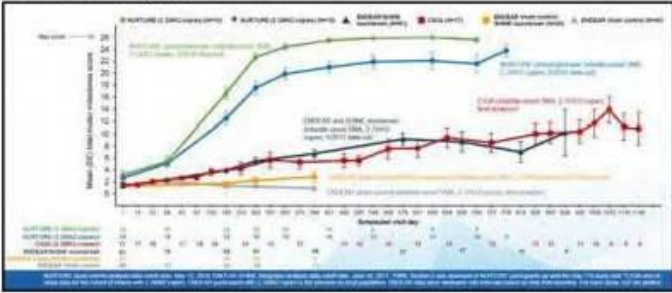
Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>SMA-Formen, wenn sie möglichst früh, am besten präsymptomatisch beginnt. Je später die Kinder in Therapiestudien aufgenommen wurden, desto geringer waren die Verbesserungen. Dennoch zeigten Patienten aller drei SMA-Formen signifikante Verbesserungen unter Therapie. Die Therapie kann sich jedoch nur auf noch vorhandene Motoneuronen positiv auswirken, daher ist ein frühzeitiger Beginn der Therapie bei allen Formen besonders wichtig. Die Therapie mit Nusinersen beruht auf der Heraufregulation der <i>SMN2</i>-Transkriptmenge durch Korrektur des Spleißens. Die <i>SMN</i>-Menge wird somit unmittelbar von der vorhandenen <i>SMN2</i>-Kopienzahl beeinflusst.</p> <p>Da selbst Menschen mit homozygoten <i>SMN1</i> Deletionen und 4-5 <i>SMN2</i>-Kopien eine SMA entwickeln werden und es bekannt ist, dass bei SMA im Wesentlichen die neuromuskulären Synapsen (NMJ) betroffen sind, ist eine ausreichende Menge an <i>SMN</i> während deren Reifung essentiell. Daher sollte bei allen Neugeborenen mit <i>SMN1</i>-Deletionen die Therapie so schnell wie möglich eingeleitet werden, damit diese eine ausreichende Ausstattung mit funktionierenden NMJ erhalten, um lebenslang keine SMA zu entwickeln.</p>
Hr. T. Fiedler	<p>Manuelle Physiotherapien wie Vojta, Bobath, PNF etc. sowie auch Ergotherapie tragen vorrangig bei Typ 2-3 durch Bewegung und Aktivierung zur Milderung der Symptome der Krankheit bei. Einem ausgebrochenem schweren Typ 1 können diese Maßnahmen nicht mehr groß helfen.</p>
Cystinose Stiftung	<p><i>Ansprechpartner: Prof. Dr. Müller-Felber</i></p> <p>Für sämtliche Formen einer 5q-induzierten SMA ist inzwischen Nusinersen als Therapie zugelassen. Die Therapie sollte aus den oben genannten Gründen möglichst früh eingeleitet werden. Oral verfügbare Medikamente, die ebenfalls darauf abzielen, das Splicing von <i>SMN2</i> zu modifizieren, sind aktuell in der klinischen Erprobung (Übersichtsartikel (15-17)).</p> <p>Gleiches gilt für die Gentherapie mit einem AAV-basierten Vektor bei SMA Typ 1/2. Hier laufen gerade mehrere Phase II / Phase III Studien. Die bisher vorliegenden Daten legen nahe, dass ein früher Beginn eine fast vollständige Normalisierung der Entwicklung erlaubt, ein später Beginn hingegen nur eine geringe bis fehlende Wirkung zeigt (11).</p>
DGM	<p>Bisher ist als einzige medikamentöse Therapie Nusinersen zugelassen. Die Wirksamkeit ist belegt. Allerdings ist es nicht bei jedem Patienten gleich wirksam. Generell gilt: so früh wie möglich behandeln.</p> <p><sup>10</sup> N Engl J Med. (2017)</p> <p><i>Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy.</i> Finkel RS et al.</p> <p>Welche Therapiemöglichkeiten es für nicht intendierte Befunde gibt, ist uns nicht bekannt.</p>
DGGG	<p>Abgesehen von der kürzlich in Studien getesteten Nusinersen-Therapie bisher nur symptomatische/supportive Therapien möglich (zum Beispiel Langzeitbeatmung über Tracheostoma bei Ateminsuffizienz, orthopädische Therapien bei Skoliose).</p> <p>Bei Beschränkung des Screenings auf einen zuverlässigen Test zur Erfassung ausschließlich der 5q-assoziierten SMA sind nicht intendierte Befunde aus dem genetischen Screening nicht zu erwarten.</p>
DGN	<p>Zu 11. <u>Therapien der SMA:</u> <i>Guidelines of the Consensus Statement for Standard of Care 2018</i> 1. <u>supportiv</u></p>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>u.a. Einleitung einer Beatmung; Physiotherapie, orthopädische Maßnahmen (Skoliosebehandlung etc.), ...</p> <p>2. <u>medikamentös (SMN-basiert)</u>:                      Nusinersen (Spinraza): für alle 5q-assoziierten SMA Typen in Deutschland zugelassen.                      [AVX-101 (Gensatztherapie): Zulassung für SMA Typ1 Patienten bis 8,5kg KG beantragt]</p> <p><i>Mercuri et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscul Disord. 2018;28:103-115.</i></p> <p><i>Finkel 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;28:197-207.</i></p> <p><i>Finkel et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2017;377:1723–1732.</i></p> <p><i>Mercuri et al. Efficacy and safety of nusinersen in children with later-onset spinal muscular atrophy (SMA): end of study results from the phase 3 CHERISH study. Neuromuscul Disord 2017;27:S210.</i></p> <p><i>Bertini et al. Efficacy and safety of nusinersen in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): Interim results from the NURTURE study. Eur J Paediatr Neurol 2017;21:e14.</i></p> <p><i>Mendell et al. Single-Dose-Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017;377:1713-1722.</i></p>
DGSPJ	<p>Die Wirksamkeit der Therapie mit Nusinersen wurde bereits weiter oben dargestellt. Nusinersen ist bei allen Formen der SMA effektiv. Die Therapie sollte so früh wie möglich - idealerweise vor Symptombeginn - begonnen werden.</p>
Biogen GmbH	<p>Derzeit sind in der Indikation der SMA keine Arzneimittel neben Nusinersen zugelassen. Die bisherige Therapie der SMA umfasst einzig langfristige, symptomorientierte, patientenindividuelle Behandlungsmaßnahmen. Eine Heilung der Erkrankung ist bislang nicht möglich. Die symptomatische Behandlung adressiert in diesem Zusammenhang die primären und sekundären Effekte der Muskelschwäche und sollte eine Therapie pulmonaler Komplikationen, Ernährungs- und gastrointestinale Unterstützung, orthopädische Versorgung, Rehabilitation sowie gegebenenfalls Sterbebegleitung umfassen [4].</p> <p>Die Behandlung mit Nusinersen ermöglicht Kindern mit infantiler SMA, klinisch relevante motorische Meilensteine zu erreichen bzw. zu erhalten und zu verbessern. Studienergebnisse weisen zudem auf eine Erhöhung der Überlebensrate bei infantiler SMA hin. Bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn führt die Behandlung mit Nusinersen zu anhaltenden Verbesserungen der motorischen Funktionen entgegen dem natürlichen Verlauf der Erkrankung. Gegenüber der bisherigen Versorgung mit Best Supportive Care (BSC) kann Nusinersen durch die Eindämmung der Krankheitsprogression des Weiteren zu einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Unabhängigkeit der Patienten beitragen [13]. Patienten mit SMA wird es durch die Therapie mit Nusinersen</p>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>ermöglicht, normale Entwicklungsstufen hinsichtlich der Bereiche Spielen, Lernen, Sprechen, Verhalten und Bewegung zu erleben, welche bislang verzögert oder gar nicht erreicht wurden [13]. In diesem Zusammenhang wird eine möglichst frühe Behandlung als förderlich hinsichtlich des Überlebens angesehen [14]. In der Abbildung 1. werden die Ergebnisse der verschiedenen Studien zu Nusinersen zusammengefasst.</p>  <p>Diese Grafik wurde bereits auf mehreren Konferenzen präsentiert. Sie zeigt die HINE-2-Scores im zeitlichen Verlauf bei Teilnehmern dreier verschiedener Studien, darunter Säuglinge mit SMA-Typ I, die a) präsymptomatisch identifiziert und behandelt werden (grüne Linie), b) symptomatisch identifiziert und behandelt werden (rote und blaue Linie) oder c) symptomatisch identifiziert, aber nicht mit Nusinersen behandelt werden (graue Linie). Zwar zeigt sich hier, dass eine präsymptomatische Identifizierung mit besseren Outcomes assoziiert ist, jedoch ist die Nachbeobachtungsphase bei diesen Teilnehmern auch kürzer als bei den Teilnehmern der anderen Studien [15;16;17].</p>
DGKJ	<p>Wie bereits oben aufgeführt und in der Wirksamkeit für den häufigsten Typ I und mit etwas weniger Aussagekraft für die Typen II und III eindeutig belegt, (Finkel et al. 2017; Mercuri et al. 2018) ist seit Juli 2017 im europäischen Raum für alle Typen der SMA das Präparat Nusinersen (Spinraza®) zugelassen. Das Ansprechen auf die Therapie hängt von der Anzahl der noch funktionsfähigen motoneuronalen Vorderhornzellen und damit der Integrität der neuromuskulären Einheit ab. Je früher das Präparat im Krankheitsverlauf eingesetzt wird, desto besser ist konzeptionell das Ansprechen. Für 2019 wird eine Entscheidung über die Zulassung einer Gentherapie (Mendell et al. 2017) erwartet. Für die ursächliche Behandlung mit der Gentherapie gelten die gleichen Grundsätze wie für die Antisense-Oligonucleotide (ASO), d.h. Nusinersen.</p>
GfH	<p>Die Therapie mit Nusinersen (SMN-Antisense-Oligonucleotid (ASO)-Therapie) ist besonders wirksam für die o.g. 5q-assoziierten SMA-Formen, wenn sie früh, möglichst präsymptomatisch beginnt. Erste Studien zeigen, dass die Behandlungserfolge abnehmen, je später die Kinder in Therapiestudien aufgenommen wurden. Dennoch zeigten Patienten der verschiedenen SMA-Formen signifikante Verbesserungen unter Therapie. Die Therapie kann sich jedoch nur auf noch vorhandene Motoneurone positiv auswirken, daher ist ein frühzeitiger Beginn der Therapie bei allen Formen wichtig. Die Therapie mit Nusinersen beruht auf der Heraufregulation der SMN2-Transkriptmenge durch Korrektur des Spleißens. Die SMN-Menge wird somit unmittelbar von der vorhandenen SMN2-Kopienzahl beeinflusst. Bei der SMA sind im Wesentlichen die neuromuskulären Synapsen (NMJ) betrof-</p>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	fen, während deren Reifung ist eine ausreichende Menge an SMN-Protein essentiell. Auch Träger einer homozygoten <i>SMN1</i> -Deletion und 4-5 <i>SMN2</i> -Kopien entwickeln in der Regel im Laufe ihres Lebens eine SMA. Daher sollte bei allen Neugeborenen mit <i>SMN1</i> -Deletionen die Therapie frühzeitig eingeleitet werden, damit diese eine ausreichende Ausstattung mit funktionierenden NMJ erhalten, um lebenslang keine oder nur Minimalsymptome der SMA zu entwickeln.

**12. Gibt es derzeit nationale und internationale Empfehlungen bei welchen SMA-Typen eine präsymptomatische Therapie indiziert ist?**

Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. C. Wieg	Die Leitlinie ist noch nicht publiziert
Prof. Dr. B. Wirth	Die Empfehlungen in den USA sehen aktuell eine Therapie bei Neugeborenen mit bis zu 3 <i>SMN2</i> Kopien vor. Dies ist meiner Ansicht nach falsch, da die Menschen mit 4 oder 5 Kopien die größte Wahrscheinlichkeit haben werden, niemals Symptome zu entwickeln, sofern die Therapie sofort nach molekulargenetischer Diagnostik im Neugeborenen Screening eingeleitet wird. Die Vorhersage der SMA-Typen aufgrund der <i>SMN2</i> -Kopien ist nicht 100% sondern nur eine Assoziation. Es kann also durchaus sein, dass jemand mit 4 <i>SMN2</i> Kopien eine SMA2 entwickelt oder umgekehrt jemand mit 2 <i>SMN2</i> Kopien eine SMA3. In Deutschland gibt es im Moment keine Einschränkung bezüglich präsymptomatischer Therapie bezogen auf zukünftige SMA-Typen.
Cystinose Stiftung	<i>Ansprechpartner: Prof. Dr. Müller-Felber</i> Bisher gibt es keine Empfehlung aus dem deutschsprachigen Raum. Es liegen Empfehlungen der nordamerikanischen NGS-SMA working group vor (14). Diese wurde mit einem Delphi-Verfahren erarbeitet und sehen einen unmittelbaren Behandlungsbeginn bei Kindern mit 2 und 3 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens vor, bei Kindern mit mehr Kopien wird ein abwartendes Verfahren unter engmaschiger Kontrolle vorgeschlagen. Im Rahmen des Modellprojektes wird nach diesem Schema verfahren. Kinder mit 4 und mehr Kopien werden anfänglich in monatlichen Abständen, dann in vierteljährlichen Abständen klinisch und neurophysiologisch untersucht. Im Modellprojekt ist bereits bei einem Kind mit 4 <i>SMN2</i> -Kopien im Alter von 10 Monaten eine klinisch manifeste spinale Muskelatrophie aufgetreten. Vom Ergebnis des Modellprojektes im Verlauf wird abhängen, ob die amerikanischen Empfehlungen, welche lediglich ein Konsensus-Statement darstellen, aufrechterhalten werden sollten.
DGM	Die gibt es bisher in Deutschland offiziell nicht. Es gibt ein Paper aus den USA mit Empfehlungen: 11 J Neuromuscul Dis. 2018;5(2):145-158. doi: 10.3233/JND-180304. <i>Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening.</i> Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras B, Day J, Finkel R, Howell RR, Klinger K, Kuntz N, Prior T, Shieh PB, Crawford TO, Kerr D, Jarecki J. Säuglinge mit 2 oder 3 Kopien sollen sofort behandelt werden, bei 4 Kopien wird eine engmaschige Kontrolle empfohlen.
DGGG	Die bisherigen oben erwähnten Studienergebnisse weisen darauf hin, dass die präsymptomatische Therapie am ehesten bei den schweren Formen (SMA I und II)

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	spürbare klinische Verbesserungen in der Motorik und eine bessere Überlebensrate erwarten lässt <sup>11</sup> .
DGN	<p>Die Einteilung in verschiedene „Typen“ orientiert sich am Zeitpunkt der ersten Symptome sowie den erreichten motorischen Fähigkeiten. In der präsymptomatischen Phase lässt sich damit der „Typ“ strenggenommen nicht bestimmen. Auch anhand der SMN2-Genkopienzahl ist der „Typ“ bzw. der Verlauf der Erkrankung nicht vorauszusagen, wenn gleich eine gewisse Prognose zum Spontanverlauf abgegeben werden kann.</p> <p>Anhand der bislang vorliegenden Daten (s. bislang genannte Studien) und der schwerwiegenden Verläufe wäre ein präsymptomatischer Beginn der Therapie mit Nusinersen insbesondere bei SMA Typ 1 und 2 zu empfehlen.</p> <p>Allerdings gilt aus dem oben gesagtem, dass theoretisch alle Patienten unabhängig der SMN2-Genkopienzahl (außer möglicherweise <math>\geq 6</math> SMN2-Genkopien) präsymptomatisch zu behandeln wären.</p>
DGSPJ	<p>Die letzten Empfehlungen der SMA Care group (2017) stellen die positiven Wirkungen von Nusinersen dar, äußern sich jedoch nicht zu spezifischen Zeitpunkten des Therapiebeginns bei den verschiedenen SMA Typen. Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der SMA um kontinuierliches Spektrum an Verlaufsformen handelt und die Pathophysiologie grundsätzlich gleich ist, erscheint ein präsymptomatischer Beginn bei allen Verlaufsformen grundsätzlich sinnvoll.</p>
Biogen GmbH	<p>Derzeit gibt es keine einheitlichen nationalen- sowie international Empfehlungen bei welchen SMA-Typen eine prä-symptomatische Therapie indiziert ist. Jedoch haben in der Vergangenheit verschiedene weltweite „Expanded Access Programms“ für Nusinersen eindeutig einen frühen Behandlungsbeginn als Hauptdeterminante für einen Therapieerfolg identifiziert [18;19;20].</p> <p>Des Weiteren liefern die bereits zur Beantwortung der Frage 11 erwähnten NUTURE-Studienergebnisse einen Beleg dafür, dass die frühzeitige Behandlung von präsymptomatischen Säuglingen eine progressive Zunahme der motorischen Funktion und Leistung ermöglicht. Die NUTURE-Studie ist an dieser Stelle von besonderer Bedeutung, da in dieser Studie 25 Patienten mit einem Alter von <math>\leq 6</math> Wochen eingeschlossen wurden und die SMA-Erkrankung anhand eines genetischen Tests vor Symptombeginn festgestellt wurde.</p> <p>Die Ergebnisse der NUTURE-Studie zeigen zudem, dass neben der verbesserten motorischen Funktion auch jeder Studienteilnehmer während der gesamten Studiendauer weitere Fortschritte, ohne dass ein Nachweis von nachhaltiger Regression. Des Weiteren haben 100% der Teilnehmer den WHO-Meilenstein „ohne Unterstützung zu sitzen“, 88% der Patienten den Meilenstein „mit Unterstützung zu Fuß zu gehen“ und 77% der Patienten den Meilenstein „alleine zu gehen“, erreicht. Außerdem waren alle Studienteilnehmer am Leben und es bestand keine Notwendigkeit einer dauerhaften Beatmung, einschließlich Tracheotomie [17].</p> <p>Ergänzend kann erwähnt werden, dass die multidisziplinäre Arbeitsgruppe zum SMA-Neugeborenen-Screening zu einem Konsens über den Therapiealgorithmus bei Säuglingen, die durch das Neugeborenen-Screening mit SMA diagnostiziert werden, gelangt ist. Aktuelle Therapieempfehlungen raten hier zu einer sofortigen Behandlung von Patienten mit 2 und 3 SMN2-Kopien, während bei Patienten mit 4 Kopien unter engmaschiger Kontrolle zunächst der weitere Verlauf abgewartet wird.</p> <p>Die Abbildung 2. verdeutlicht anhand eines Entscheidungsbaums den Therapiebeginn nach einem positiven Screening [21].</p>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	<p>Nach aktueller Datenlage ist bei allen Patienten mit Typ I und Typ II der Erkrankung die präsymptomatische Therapie indiziert, vermutlich macht aber auch ein präsymptomatischer Einsatz bei Typ III pathophysiologisch Sinn. Hier stellt sich die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt des Therapiebeginns.</p>
GfH	<p>Die Empfehlungen in den USA sehen aktuell eine Therapie bei Neugeborenen mit bis zu 3 <i>SMN2</i>-Kopien vor. In Zukunft sollte das Neugeborenen-Screening wissenschaftlich begleitet werden und eine fortlaufende Datendokumentation erfolgen. Auf der Basis dieser Daten ist zu prüfen, ob auch homozygote <i>SMN1</i>-Deletionsträger mit 4 oder 5 <i>SMN2</i>-Kopien von einer frühzeitigen Therapie profitieren (s. 11.) und möglicherweise keine Symptome entwickeln, sofern die Therapie sofort nach molekulargenetischer Diagnostik im Rahmen des Neugeborenen-Screenings eingeleitet wird. Weiterhin ist die Vorhersage des klinischen Verlaufs auf der Basis der <i>SMN2</i>-Kopien eine Beobachtung im Sinne einer Assoziation, bei der Abweichungen beobachtet werden. So können auch Träger von vier <i>SMN2</i>-Kopien eine SMA2 ausprägen, umgekehrt sind auch Träger von zwei <i>SMN2</i>-Kopien mit einer SMA2 betroffen. Entsprechend gibt es in der Bundesrepublik Deutschland derzeit keine Einschränkung bezüglich präsymptomatischer Therapie im Hinblick auf mögliche SMA-Typen.</p>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

**13. Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination zum eindeutigen Nachweis (Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder) geeignet? Bitte geben Sie zu den von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchungen möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.**

Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. C. Wieg	Heute Schnelldiagnostik mit SMA Gen analyse inkl. Bestimmung der Kopien bei Verdacht
Prof. Dr. B. Wirth	Der Nachweis einer homozygoten <i>SMN1</i> Deletion/Mutation liefert den eindeutigen Nachweis einer SMA. Wie unter Pkt. 8 erwähnt, gibt es ganz seltene Ausnahmen. Der Test hat somit eine 96,6% Sensitivität und >99% Spezifität. Kinder mit SMA fallen zunächst durch Ausbleiben motorischer Meilensteine auf. Diese motorischen Entwicklungsdefizite sind bei SMA1 Kindern relativ schnell erfassbar und haben einen sehr raschen Fortschritt, bei SMA2- und SMA3 Kinder kann dies länger dauern bis vom Arzt diagnostiziert. Ein Verlust der motorischen Fähigkeiten ist unaufhaltsam ohne Therapie und kann sich über Jahrzehnte erstrecken.
Cystinose Stiftung	<i>Ansprechpartner: Dr. Gläser</i> Die angewandten Tests zum Nachweis einer homozygoten Deletion im <i>SMN1</i> -Gen (z. B. Allel-spezifische PCR, MLPA) haben eine Sensitivität > 99% und eine Spezifität von 100%. Mit diesen Verfahren werden in der Regel keine anderen Mutationstypen (z. B. Punktmutationen) im <i>SMN1</i> -Gen erfasst.
DGM	Keine Kenntnisse
DGGG	Für die Diagnostik bei symptomatischen Patienten finden die gleichen Methoden Anwendung, wie sie oben als Vorschlag für einen Screeningtest genannt wurden: PCR mit Restriktionsverdau; quantitative PCR/MLPA, gegebenenfalls ergänzt durch die Sequenzierung. Analytische Sensitivität und Spezifität sowie klinische Sensitivität und Spezifität und positiver bzw. negativer klinischer prädiktiver Wert siehe Rudnik-Schöneborn et al, Clinical Utility Gene Card for: Proximal spinal muscular atrophy (SMA) – update 2015 <sup>19</sup>
DGN	Molekulargenetische Untersuchung: MLPA-Analyse (Multiplex-ligation-dependent-product-amplification-Analyse) aus EDTA-Blut: Exon-Quantifizierung des <i>SMN1</i> -Gens (telomerische Kopie des <i>SMN</i> -Gens) und des <i>SMN2</i> -Gens (zentromerische Kopie des <i>SMN</i> -Gens); hohe Sensitivität und Spezifität; Befund reproduzierbar. Früher: EMG und Muskelbiopsie.
DGSPJ	Bei auffälligen Befunden im Screening sollte die <i>SMN2</i> -Kopienzahl bestimmt werden, auch wenn ihre Interpretation ihre Grenzen hat, wie weiter oben erläutert. In der klinischen Routine gehören regelmäßige neurologische Untersuchungen inkl. Reflexstatus (bei präsymptomatischen Patienten), Kraftprüfung, physiotherapeutischer Status, Lungenfunktion und Gelenkstatus zum Standard.
Biogen GmbH	Bei mehr als 95 % der Patienten mit SMA lässt sich eine homozygote Deletion oder Konversion des <i>SMN1</i> - Gens nachweisen (5q-assoziierte SMA). Ein geringerer Anteil an SMA-Patienten weist neben einer Deletion auf einem Allel eine andere Mutation (meist Punktmutationen) des zweiten Allels auf (Compound-Heterozygotie) [22]. Bei der Diagnose wird in der Regel zunächst ein Test auf eine homozygote <i>SMN1</i> - Gendeletion durchgeführt, welcher über eine 95 %ige Sensitivität und eine 100 %ige Spezifität verfügt [23]. Anhand des Gentests lässt sich



Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>innerhalb von zwei bis vier Wochen eine Diagnose stellen [24]. Grundsätzlich wird neben der Zahl der SMN1-Genkopien auch die Anzahl der SMN2-Genkopien ermittelt, da diese Aussagen zur Prognose zulassen. Für den Fall, dass trotz suggestiver klinischer und neurophysiologischer Anzeichen keine homozygote Deletion des Exon 7 im SMN1-Gen identifiziert werden kann, sollte eine heterozygote Deletion des Exon 7 und Punktmutationen in Betracht gezogen werden [25]. Demnach sollte zur Identifikation einer heterozygoten Deletion eine SMN1-Dosisanalyse und zur Identifikation einer Mutation eine Sequenzierung des verbleibenden SMN1-Gens durchgeführt werden [6]. Bleiben beide SMN1- Gentests negativ, sollte eine atypische SMA (sogenannte non-5q SMA, nicht durch SMN1-Deletion oder Punktmutation verursacht) oder eine andere Diagnose in Betracht gezogen werden [25]. Abbildung 3, zeigt das Vorgehen bei der molekularen Diagnose der SMA [6].</p> <p>Neben dem Testen auf SMN1-Deletionen sind Träger-Screenings, aber auch pränatale Screening-Methoden verfügbar [6]. Bevor molekulare Gentests verfügbar waren, wurden häufig Muskelbiopsien zur Diagnosestellung verwendet. Heute sind Muskelbiopsien aber nur noch selten bei atypischer Präsentation erforderlich [6;26]. Neben der klinischen Untersuchung und genetischen Diagnostik eine Bildgebung der Muskulatur sowie neurophysiologische Untersuchungen (Elektromyographie (EMG)) die Diagnostik ergänzen [27].</p>
DGKJ	<p>Glascocock et al. empfehlen, die <i>SMN2</i>-Kopienzahl als Grundlage für eine Therapieentscheidung zu verwenden (Therapiestart bei 2-3 Kopien, Therapie bei 1 Kopie nur falls asymptomatisch, Abwarten und eng getaktete klinische Verlaufskontrollen bei 4 und mehr Kopien).</p> <p>Von Seiten der genetischen Institute muss sichergestellt werden, dass die Qualität der Analyse flächendeckend so zuverlässig ist, dass reliable Abschätzungen der Anzahl der <i>SMN2</i>-Kopien zu erhalten sind.</p> <p>Die Problematik einer Therapieentscheidung auf Basis der <i>SMN2</i>-Kopienzahl ist allerdings, dass auch bei einer Kopienzahl von 4 und mehr zum Teil schwere Verläufe auftreten können, die dringend einer frühzeitigen Medikation bedürfen. Umgekehrt gibt es Einzelfälle mit 2 oder 3 Kopien, die einen milderen Phänotyp aufweisen. Allerdings zeigt die klinische Erfahrung, dass die Mehrzahl dieser Patienten eine deutliche Behinderung entwickeln. Bis zur wünschenswerten Identifizierung geeigneter weiterer Biomarker sollte und kann bei Patienten mit 3 Kopien nach Diagnosestellung im Neugeborenen-Screening zusätzlich eine Quantifizierung des SMN Proteins erfolgen (Otsuki et al. 2018). Patienten mit 4 und mehr Kopien sollten momentan mittels sorgfältiger standardisierter neurologischer Untersuchung, international standardisierter krankengymnastischer Funktionstest, Biometrie, CMAP und EMG, engmaschig verfolgt und betreut werden, um den optimalen Therapiebeginn festzustellen. Die Verlaufsdaten im Modellprojekt werden zeigen, ob nicht doch unter Abwägung von Aufwand, Risiko und Nutzen dieses abwartende</p>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	Vorgehen bei 4 und mehr <i>SMN2</i> -Kopien zugunsten eines proaktiven Vorgehens geändert werden muss.
GfH	Der Nachweis einer homozygoten <i>SMN1</i> -Deletion bestätigt in jedem Fall den klinischen Verdacht einer SMA. Tests zum Nachweis einer homozygoten <i>SMN1</i> -Deletion (zu den Methoden: s. 7., 14.) haben eine Sensitivität von 96,6% und eine Spezifität von >99%. Wie bereits ausgeführt werden andere Mutationstypen als homozygote Deletionen von Exon 7 (und Exon 8) mit den unter 7. bzw. 14. genannten Verfahren nicht erfasst.

**14. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?**

Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. B. Wirth	Der Goldstandard der Diagnostik ist der molekulargenetische Nachweis von homozygoten <i>SMN1</i> -Deletionen mittels MLPA. Wenn nur eine <i>SMN1</i> Deletion vorliegt, dann wird mittels long-rang PCR des <i>SMN1</i> Gens und anschließender Amplifikation jedes <i>SMN1</i> Exons nach Punktmutationen gesucht. Letztere machen nur ca. 3.4% aller SMA-Patienten aus.
Cystinose Stiftung	<i>Ansprechpartner: Dr. Gläser</i> Der Nachweis einer homozygoten Deletion im <i>SMN1</i> -Gen kann durch verschiedene Verfahren erfolgen (z. B. Allel-spezifische PCR, MLPA), da diese Verfahren sehr gut etabliert und standardisiert sind. Im Rahmen der europäischen humangenetischen Qualitätssicherung (EMQN-Ringversuch) wird zur differentialdiagnostischen Abklärung einer 5q-gekoppelten SMA fast ausschließlich die deutlich kostenintensivere MLPA-Methode eingesetzt, da hier gleichzeitig die <i>SMN2</i> -Kopienzahl mit ermittelt wird. Selten auftretende Punktmutationen im <i>SMN1</i> -Gen werden nicht erfasst. Dazu wäre eine aufwändige Sequenzanalyse nötig.
DGM	Keine Kenntnisse
DGGG	Die oben genannten Verfahren entsprechen den Empfehlungen der europäischen Fachgesellschaft <sup>13</sup> bzw. internationalen Empfehlungen <sup>14</sup> und damit dem Goldstandard.
DGN	Die molekulargenetische Untersuchung ist der aktuelle Goldstandard. Problematisch sind Punktmutationen die in bis zu 5% der SMA Patienten auftreten: Neben einer Deletion auf einem Allel kann in seltenen Fällen auch eine andere Mutation (meist Punktmutationen) des zweiten Allels auftreten (sog. Compound-Heterozygotie). Für den Nachweis von Punktmutationen sind konventionelle Sequenzierungen des <i>SMN1</i> -Gens erforderlich, die durch die hohe Homologie des <i>SMN2</i> -Gens jedoch erschwert sind. Homozygote Punktmutationen sind in seltenen Fällen bei blutsverwandten Familien beschrieben. Bei Patienten mit blutsverwandten Eltern und normalem Befund in der MLPA wird vor einer <i>SMN1</i> -Sequenzierung eine Kopplungsanalyse der <i>SMN</i> -Region empfohlen.]
DGSPJ	Insbesondere die physiotherapeutischen Untersuchungen, die bei allen SMA Typen zur Anwendungen kommen sind standardisiert (z.B. CHOP Intent, Hammersmith Scale for SMA) und werden an vielen Zentren zur Verlaufsbeurteilung eingesetzt.
Biogen GmbH	Sollte anhand des klinischen Bildes der Verdacht auf SMA bestehen, stellen molekulare Gentests den diagnostischen Standard dar, welche aufgrund ihrer Effektivität

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>tät frühzeitig durchgeführt werden sollten [6;26].</p> <p>Im internationalen Kontext lassen sich zur Thematik zwei Pilotstudien aus den USA und Taiwan heranziehen. Beide Studien wurden unter Verwendung eines Real-Time-PCR-Assays durchgeführt, das mit dual markierten LNA-Sonden (Taqman®) auf <i>SMN1</i>- und <i>SMN2</i>-SNPs im Exon 7 abzielt. Mit diesem Fünffachassay werden <i>SMN1</i>, <i>SMN2</i>, TREC (zum Nachweis von SCID), KREC (zum Nachweis von XLA) und RNaseP (interne Kontrolle) detektiert. Vorläufige Testungen wurden im 96er oder 384er-Plattenformat anhand eines QuantStudio-5- oder QuantStudio-Systems von ThermoFisher durchgeführt.</p> <p><u>Taiwan:</u> Die Screening-Methode wurde durch die Testung von Trockenblutproben von 2937 anonymen Neugeborenen und 9 DNA-Proben mit bekannter <i>SMN1</i>- und <i>SMN2</i>-Kopienzahl validiert. Von November 2014 bis September 2016 wurden 120 267 Säuglinge im Rahmen einer eingewilligten Pilotstudie am <i>National Taiwan University Hospital</i> getestet:</p> <p>PPV: 100 %  FPR: 53 % (Im Primärscreening wurden von 120 000 Gescreenten 15 Positive identifiziert. Acht dieser 15 Positiven wurden im Sekundärscreening als Falsch-Positive identifiziert.)  Analytische Spezifität: 100 %  Analytische Sensitivität: 100 %</p> <p><u>US-Bundesstaat New York:</u> Von Januar 2016 bis Dezember 2016 wurden 3269 Säuglinge im Rahmen einer Pilotstudie mit fortlaufender Einwilligung an drei Krankenhäusern in New York City getestet:</p> <p>PPV: 100 %  FPR: 0 %  Analytische Spezifität: 100 %  Analytische Sensitivität: 100 %  [11,12,28,29]</p>
DGKJ	<p>Die Untersuchungsverfahren sind zwar standardisiert, aber bei kleinen Kindern nicht ohne weiteres anwendbar und praktikabel. Sie setzen ein geschultes, in der Testung von Patienten mit SMA erfahrenes Team voraus. Gleiches gilt für regelmäßige elektrophysiologische Untersuchungen, welche am Zentrum verfügbare Untersucher mit ausreichender Expertise voraussetzen, um für das Kind möglichst wenig belastend und reliabel durchgeführt zu werden.</p> <p>Die Protokolle zum Follow-up der gescreenten Kinder sollten möglichst standardisiert sein. In Deutschland wurde mit SMARtCARE bereits ein krankheitsspezifisches Register für Patienten mit SMA etabliert. (Pechmann et al. 2019).</p>
GFH	<p>Zur molekulargenetischen Diagnostik zum Nachweis von homozygoten <i>SMN1</i>-Deletionen stehen Allel-spezifische Verfahren zur Verfügung, zur qualitativen und quantitativen Bestimmung der <i>SMN1</i>- und <i>SMN2</i>-Kopienzahlen hat sich die MLPA als robust und verlässlich erwiesen (s. 7.). Seltene Punktmutationen oder kleine Deletionen können nur durch eine Sequenzierung des <i>SMN1</i>-Gens detektiert werden.</p>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

**15. Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien zum SMA-Screening?**


Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. C. Wieg	Pilot in Bayern
Prof. Dr. B. Wirth	Aktuell wird das <i>SMN1</i> Neugeborenen Screening in Bayern und NRW als Pilotstudie durchgeführt.
Cystinose Stiftung	<i>Ansprechpartner: Priv.-Doz. Dr. Hohenfellner</i> Unseres Wissens nur das hier vorgestellte Modellprojekt.
DGM	Unseres Wissens nach in BY und NRW. Es sollte eine enge Zusammenarbeit mit den PI's in diesen Bundesländern angestrebt werden.
DGGG	Mir nicht bekannt
DGN	Pilotprojekt in Bayern: „Neugeborenen-Screening auf Cystinose und Spinale Muskelatrophie“ seit dem 15.1.2018 (Ziel: Probenzahl von 200 000) [durch die Cystinosestiftung, Labor Becker & Kollegen, Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München und dem Screeningzentrum im Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL)] sowie in Nordrhein-Westfalen (Universitätsklinik Essen und Münster).
DGSPJ	Ein Neugeborenen-Screening-Programm wird seit 2018 in Bayern pilotiert.
Biogen GmbH	Seit dem 15. Januar 2018 wird ein Pilotprojekt „Neugeborenen-Screening auf Cystinose und Spinale Muskelatrophie (SMA)“ von der Cystinose-Stiftung, zusammen mit dem Labor Becker & Kollegen in München, des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München und dem Screeningzentrum im Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) durchgeführt. Im Rahmen dieses Pilotprojektes wird erstmalig in Deutschland ein rein molekulargenetisches Neugeborenen-Screening angeboten [30]. Weiter Informationen zum Pilotprojekt können auf der Website der Cystinose-Stiftung unter <a href="https://www.cystinose-stiftung.de/aktuelles/projects/grossprojekte/">https://www.cystinose-stiftung.de/aktuelles/projects/grossprojekte/</a> abrufen werden.
DGKJ	Ein Modellprojekt zum Neugeborenen-Screening auf Cystinose und SMA wird seit Anfang 2018 von der Cystinose-Stiftung mit dem Screeninglabor Becker und Kollegen in München durchgeführt. Die Ergebnisse werden gesondert berichtet.
GfH	Aktuell wird das <i>SMN1</i> -Neugeborenen-Screening im Rahmen des kombinierten Modellprojektes Neugeborenen-Screening auf Cystinose und SMA der Cystinose-Stiftung in ausgewählten Zentren als Pilotstudie durchgeführt.

**E Outcomes**

**16. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (Angaben zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?**

Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. C. Wieg	Angesichts der niedrigen Zahl von behandelten Patienten keine genauen Daten.
Prof. Dr. B. Wirth	Von einem SMA Neugeborenen Screening Test würden alle Personen mit einer homozygoten <i>SMN1</i> Deletion erheblich profitieren. Ich schätze, dass Personen mit

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>3-5 <i>SMN2</i> Kopien niemals eine SMA entwickeln werden und ein Teil derer mit 2 <i>SMN2</i> Kopien sich weitgehend altersentsprechend entwickeln werden, sofern die Therapie in den ersten 2-3 Wochen nach Geburt startet. Langfristig könnten allerdings andere systemische Probleme bei Kinder mit 2 <i>SMN2</i> Kopien auftreten und daher sollte auch eine systemische Verabreichung (AAV-SMN oder orale Verabreichung) angestrebt werden. Diese neuen Therapiemodi werden gerade entwickelt und werden in den nächsten Jahren vermutlich zugänglich sein.</p> <p>Aus meiner Sicht ist eine präsymptomatische Therapie die einzig gesundheitsökonomisch sinnvolle Strategie.</p>
Hr. T. Fiedler	<p>Vorrangig für Typ 1 läßt sich hier evtl. ein früher Tod verhindern, Bei Typen 2-3 sowie auch dem adulten Typ 4 lassen sich Behinderungen vermeiden oder mildern welche die Lebensqualität steigern. Auch späteren Kosten durch Pflegebedürftigkeit wird so entgegengewirkt.</p>
Cystinose Stiftung	<p><i>Ansprechpartner: Prof. Dr. Müller-Felber</i></p> <p>Nach den bisher vorliegenden Daten ist eine bereits eingetretene Schädigung der Motoneurone nur in eingeschränktem Maß rückbildungsfähig. Es ist damit zu erwarten, dass ein möglichst früher Beginn zu einer deutlich geringeren Behinderung führt. Dies konnte in einer ersten Behandlung mit Gentherapie (11) ebenso gezeigt werden wie in der Behandlung präsymptomatischer Patienten mit Nusinersen (Publikation aktuell in Vorbereitung).</p> <p>Im Rahmen des Modellprojekts wurden bisher 8 präsymptomatische Patienten mit Nusinersen behandelt. Im bisherigen Beobachtungszeitraum von im Mittel 6 Monaten zeigen die Patienten keine klinischen oder neurophysiologischen Hinweise auf eine spinale Muskelatrophie. Die Kinder konnten die für das Lebensalter zu erwartenden Meilensteine erreichen. Der weitere Verlauf bleibt abzuwarten.</p>
DGM	<p>Bei allen SMA Patienten könnte die LQ dramatisch gesteigert werden. Rollstuhl- und Beatmungspflichtigkeit könnten erheblich reduziert werden. Typ III könnte nach jetzigem Kenntnisstand ein weitgehend normales Leben haben. Bei Typ II kann eine Verschiebung zu Typ III hin erreicht werden.</p> <p>Auf dem World Muscle Society Kongress vorgestellte Daten von präsymptomatisch mit Nusinersen behandelten Patienten zeigen sehr eindrucksvoll die Verbesserungen:</p> <div data-bbox="592 1305 639 1352" style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: center;">SMA Swoboda NURTURE ppt WMS :</p> <p>Im draft review von ICER (Institute for Clinical and Economic Review) sind auf den Seiten 44 – 46 die bisherigen Ergebnisse von Nurture (siehe Tabelle oben) ausführlicher beschrieben:</p> <p style="text-align: right;">12. <a href="https://icer-review.org/wpcontent/uploads/2018/07/ICER_SMA_Draft_Evidence_Report_122018-1.pdf">https://icer-review.org/wpcontent/uploads/2018/07/ICER_SMA_Draft_Evidence_Report_122018-1.pdf</a></p>
DGGG	<p>Gemäß den Studienergebnissen, vor allem den unter 7 aufgeführten, wäre zu erwarten, dass ein Screening einen Therapiebeginn bei präsymptomatischen Patienten erlaubt, bei denen in den meisten Fällen noch keine übergroße Zahl an Motoneuronen untergegangen ist und somit die frühzeitige Therapie ein optimales Ergebnis erwarten lässt hinsichtlich der motorischen Fähigkeiten und der Überlebenszeit.</p>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
DGN	<p>Der Nutzen der Maßnahme lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht endgültig quantifizieren, da insbesondere Langzeitdaten behandelter (Nusinersen, small molecules, AVX-101) Patienten fehlen.</p> <p>Anhand der bisherigen Studienlage (s. oben) lässt sich jedoch zusammenfassen, dass ein präsymptomatischer Therapiebeginn die Mortalität und Morbidität bei SMA-Patienten (Typ 1 und 2) erheblich vermindern kann.</p> <p>Anmerkung: Innerhalb mehrerer Register/Netzwerke und Studien werden derzeit die Mortalitäts- und Morbiditätsdaten der medikamentös behandelten und auch unbehandelten SMA-Patienten erfasst (u.a. SMART-CARE, MND-Net).</p>
DGSPJ	<p>Wie bereits weiter oben ausgeführt, lässt sich die SMA spezifische Muskelschwäche durch einen frühen Therapiebeginn deutlich aufschieben und reduzieren. Dies hat einen starken positiven Einfluss die Mortalität, Co-Morbiditäten und die Lebensqualität der Patienten.</p>
Biogen GmbH	<p>Durch das SMA-Screening kann in Zukunft ein früherer Therapiebeginn, mit der derzeit einzig verfügbaren Arzneimitteltherapie mit Nusinersen, erfolgen. Der Therapienutzen von Nusinersen wurde, am 21. Dezember 2017 mit dem Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA, für allen SMA-Patienten belegt. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Nutzenbewertung unterteilt nach Patientenpopulation dargestellt.</p> <p>Für die Beurteilung des Zusatznutzens von Nusinersen bei Patienten mit 5q-SMA Typ 1 lagen damals die Ergebnisse der ENDEAR Studie zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Im Einzelnen zeigen sich erhebliche Vorteile hinsichtlich der Mortalität (Zeit bis zum Tod), das mediane Überleben wurde in der Studie nicht erreicht. Weitere Vorteile zeichnen sich in der Kategorie Morbidität ab. Das Risiko, zu versterben oder dauerhaft beatmet zu werden, sank statistisch signifikant. Die Ergebnisse des HINE und des CHOP INTEND (Erreichen motorischer Meilensteine) wurden als signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Morbidität durch die Behandlung mit Nusinersen gewertet. Hinsichtlich der Nebenwirkungen bleibt festzustellen, dass trotz längerer Behandlungsdauer im Nusinersen-Arm die Patienten statistisch signifikant weniger schwere oder schwerwiegende UE erlitten. Zudem konnten UE nicht klar von den Symptomen der Grunderkrankung abgetrennt werden. <b>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Nusinersen für Patienten mit Typ 1 5q-SMA als erheblich ein.</b></p> <p>Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Nusinersen bei Patienten mit 5q-SMA Typ 2 lagen damals die Ergebnisse der Studie CHERISH zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Nusinersen wurde das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene als niedrig eingestuft. Eine Beurteilung hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens für Nusinersen lässt sich aus den vorliegenden Daten weder hinsichtlich der Mortalität noch der Lebensqualität ableiten. Für die Morbidität zeigten sich statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile für die behandelten Patienten in der Motorik, gemessen über die Veränderung des HFMSE-Scores von Baseline zu Studienende. Die Patienten wurden im Nusinersen-Arm seltener krankheitsbedingt stationär behandelt. In den allgemeinen Nebenwirkungen zeigen sich für die Behandlung mit Nusinersen weder Vor- noch Nachteile in den dargestellten UE oder SUE. <b>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Nusinersen für Patienten mit Typ 2 5q-SMA als beträchtlich ein.</b></p> <p>Für die Beurteilung von Nusinersen bei Patienten mit 5q-SMA Typ 3 (später einsetzender 5q-SMA) wurden die Ergebnisse der Studie CHERISH eingereicht. Im Er-</p>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>gebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Nusinersen als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p> <p>Für Patienten mit 5q-SMA Typ 4 konnten damals keine Daten vorgelegt werden. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt [31].</p> <p>Zudem wurde für die damalige Nutzenbewertung von Nusinersen eine Zwischenanalyse der NUTURE-Studie mit dem Datenschnitt vom 31.10.2016 vorgelegt. Diese Zwischenanalyse hatte jedoch für den G-BA noch keine ausreichende Laufzeit, um bei der vergangenen Bewertung berücksichtigt zu werden. Seit dem wurden weitere Zwischenanalysen mit dem Datenschnitt am 05.07.2017 und 15.05.2018 durchgeführt. Die Ergebnisse des aktuellen Datenschnittes vom Mai 2018 wurden bereits zur Beantwortung der Frage 11. und 12. genutzt und kann auch an dieser Stelle als Beleg des Therapienutzens, insbesondere bei prä-symptomatischen SMA-Patienten herangezogen werden [17].</p>
DGKJ	Siehe oben. Es ist durch den frühen Einsatz der neuen Therapieformen mit einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität, der Morbidität und des Langzeitüberlebens der Patienten zu rechnen.
GfH	Von einem SMA-Neugeborenen-Screening würden alle Träger einer homozygoten <i>SMN1</i> -Deletion erheblich profitieren. Es ist vorstellbar, dass Personen mit homozygoter <i>SMN1</i> -Deletion und drei bis fünf <i>SMN2</i> -Kopien niemals eine SMA entwickeln werden und ein Teil der Träger von homozygoter <i>SMN1</i> -Deletion und zwei <i>SMN2</i> -Kopien sich weitgehend altersentsprechend entwickeln werden, sofern die Therapie in den ersten 2-3 Wochen nach Geburt begonnen wird. Es ist denkbar, dass langfristig zusätzliche systemische Probleme bei Kindern mit homozygoter <i>SMN1</i> -Deletion und 2 <i>SMN2</i> -Kopien auftreten könnten. Aus diesem Grund sollte auch eine systemische Verabreichung (AAV-SMN oder orale Verabreichung) angestrebt werden. Diese neuen Therapiemodi werden derzeit entwickelt und werden in den nächsten Jahren vermutlich Eingang in die Klinik finden.

**F Wirtschaftlichkeit**

**17. Wie hoch sind die Kosten eines SMA-Screenings pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?**

Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. C. Wieg	Unbekannt
Prof. Dr. B. Wirth	Mir unbekannt, wie hoch die Kosten des 1. Screening-Testes sind. Die Bestätigung des <i>SMN1</i> -Testes und Bestimmung der <i>SMN2</i> -Kopien mittels MLPA (ca. 100 Fälle /Jahr) liegt bei 250 €/Fall entsprechend den EMB Ziffern.
Cystinose Stiftung	Diese Frage kann derzeit für ein zukünftiges deutsches Screeningprogramm noch nicht beantwortet werden. Die Kosten hängen neben der Probenzahl von den zum Zeitpunkt der Einführung bereits im Neugeborenen-Screening verwendeten Geräte und ggf. freien Kapazitäten, den dann verfügbaren kommerziellen KITs und vielen weiteren Faktoren ab. Die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS) ist gerne bereit, zu gegebener Zeit eine konkrete Kostenberechnung, sofern relevant auch für unterschiedliche Untersuchungsverfahren vorzulegen.

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätze(r)	Antwort
DGM	Keine Kenntnisse
DGGG	Abrechnung gemäß EBM (11410) für SMA-Deletionsdiagnostik: 133,01 Euro bzw. 1229 Punkte
DGN	Kann aktuell noch nicht sicher beziffert werden.
DGSPJ	17. und 18. Diesbezüglich verweisen auf die Auskünfte der entsprechenden Experten.
Biogen GmbH	<p>Für Deutschland kann derzeit keine genaue Kosteneinschätzung gegeben werden. Im Rahmen des 2018 veröffentlichte Review der amerikanischen <i>Evidence-Review Group</i> können jedoch Kosten für die USA angegeben werden. Folglich wurde eine vorläufige Kostenschätzungen diskutiert, die von den einzelnen Programmen bezüglich der Implementierung von SMA-Screenings erstellt wurden.</p> <p>Die Arbeitsgruppe schätzt, dass die Ergänzung des bestehenden Neugeborenen-screensings um SMA bei einer Bündelung mit dem bestehenden SCID-Screening die Kosten pro Screening um zwischen 0,10 und 1,00 USD erhöhen würde. In den befragten Programmen wurde ausschließlich die Ergänzung des SCID-Screenings um SMA als Multiplex-PCR erwogen. Marginale Zusatzkosten des Screenings umfassen Ausgaben für Verbrauchsgüter (z. B. Reagenzien, Primer, Sonden) und zusätzlichen Arbeitsaufwand für Labortechniker) sowie die Kurzzeitnachbeobachtung.</p> <p>Schätzungen am oberen Ende der Spanne von 0,10–1,00 USD pro Probe, die das zusätzliche SMA-Screening verursachen würde, stammen von einem Programm, in dem derzeit die Beschaffung zusätzlicher Laborausstattung (für die digitale Droplet-PCR) erwogen wird, um ein Sekundärscreening zur Bestimmung der <i>SMN2</i>-Kopienzahl aufzunehmen. Die Kenntnis der <i>SMN2</i>-Kopienzahl würde weitere Informationen zum Schweregrad des SMA-Phänotyps liefern, ist aber nicht notwendig, um Neugeborene mit SMA initial zu identifizieren. Die Kosten für die Beschaffung dieser zusätzlichen Ausrüstung wurden grob auf zwischen ca. 93 000 und ca. 140 000 USD im ersten Jahr sowie auf ca. 50 USD pro Probe bei einem SMA-betroffenen Neugeborenen geschätzt [9].</p>
DGKJ	<p>Diese Frage kann derzeit für ein zukünftiges deutsches Screeningprogramm noch nicht beantwortet werden. Die Kosten hängen neben der Probenzahl von den zum Zeitpunkt der Einführung bereits im Neugeborenen-Screening verwendeten Geräte und ggf. freien Kapazitäten, den dann verfügbaren kommerziellen KITs und vielen weiteren Faktoren ab. Die DGNS ist gerne bereit zu gegebener Zeit eine konkrete Kostenberechnung, sofern relevant auch für unterschiedliche Untersuchungsverfahren vorzulegen.</p> <p>Nicht vergessen werden darf der im Vorfeld des Screenings anfallende Mehraufwand, bei Geburtshelfer und Hebammen durch die zusätzliche Aufklärung für jede neue Erkrankung, insbesondere bei genetischem Screening. Es ist von ca. 15 Minuten je Kind auszugehen, der zusätzlich zur Geburtspauschale vergütet werden muss.</p>
GfH	Der GfH liegen keine Angaben zu Kosten des Screeningtests im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings vor. Die Bestätigung des positiven <i>SMN1</i> -Testergebnisses und die Bestimmung der <i>SMN2</i> -Kopien erfolgt z. B. mittels MLPA. Diese Analytik ist im Rahmen der Kostenvergütung (EBM) als eigene Ziffer bereits beschrieben (11410).



Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

**18. Liegen Ihnen Kosten-Nutzen-Analysen vor?**

Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. C. Wieg	Die Therapiekosten liegen pro Patient derzeit bei 600.000 € für die Initialtherapie und für jedes Jahr bei etwa 4-500.000 € pro Jahr
Prof. Dr. B. Wirth	Mir unbekannt
Cystinose Stiftung	<i>Ansprechpartner: Priv.-Doz. Dr. Hohenfellner</i> Kosten-Nutzen-Analysen liegen unseres Wissens bislang nicht vor (Evidence Based Review, 2018).
DGM	Keine Kenntnisse
DGGG	Nein
DGN	Nein.
Biogen GmbH	Hierzu liegen der Firma Biogen derzeit keine Informationen vor.
DGKJ	Kosten-Nutzen-Analysen liegen unseres Wissens bislang nicht vor (Evidence Based Review, 2018).
GfH	Angaben zur Kosten-Nutzen-Analyse liegen der GfH derzeit nicht vor.

**G QS-Maßnahmen**

**19. Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das SMA-Screening, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?**

Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. C. Wieg	Bisher nicht
Prof. Dr. B. Wirth	Die Einbindung des Tests auf homozygote <i>SMN1</i> Deletion in das Neugeborenen Screening erfordert keine zusätzlichen Einrichtungen. Die genetische Aufklärung der durch das Screening identifizierten und sekundäre Testung bestätigten Patienten würde durch Humangenetiker oder Pädiatern mit Fachgebundenen humangenetischer Zusatzqualifikation mit kurzfristiger Terminvergabe erfolgen.
Hr. T. Fiedler	Aus meiner Patienten-Sicht/Erfahrung gibt es in Deutschland ein gutes Netz an Einrichtungen zu Behandlung Neuromuskulärer Krankheiten, welche in der Vergangenheit prinzipiell per Humangenetischem Test eine SMA Diagnostiziert haben.
Cystinose Stiftung	<i>Ansprechpartner: Prof. Dr. Müller-Felber</i> In Deutschland existieren zahlreiche Sozialpädiatrische Zentren und neuropädiatrische Abteilungen an großen Krankenhäusern, die bereits jetzt zahlreiche Patienten mit spinaler Muskelatrophie behandeln. Es existieren deutschlandweit aktuell 15 Muskelzentren mit pädiatrischem Schwerpunkt.
DGM	Der Patientenvertretung nicht bekannt.
DGGG	19.-21.: In Deutschland sind in Orphanet derzeit 36 Labore genannt, davon 25 akkreditiert, die eine molekulargenetische Diagnostik der SMA anbieten <sup>9</sup> . Bei rund 784.000 Neugeborenen pro Jahr in Deutschland kämen auf jedes dieser Labore durchschnittlich rund 21.700 Screeningtests auf SMA. In Deutschland gibt es 548 Neuropädiater (Stand: 31.12.2017, Quelle: Bundesärztekammer, Ärztstatistik <sup>12</sup> ), davon nur ein kleiner Anteil mit Erfahrung bei SMA und Nusinersen-Therapie. Wei-

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>terhin gibt es rund 360 Humangenetiker; die Anzahl beider Berufsgruppen scheint für den großen Aufklärung-/Beratungsbedarf bei diesem Screening nicht ausreichend zu sein.</p> <p>Die Durchführung des genetischen Screenings sollte auf akkreditierte Labore beschränkt sein, die Erfahrung mit der SMN1-Diagnostik haben; das jeweilige Labor sollte von einem Facharzt für Humangenetik geleitet werden; es sollte die Möglichkeit einer genetischen Beratung, auch zusammen mit einem Neuropädiater geben.</p>
DGN	<p>Das SMA-Screening kann in das bestehende Neugeborenen-Screening (ENS) integriert und von den Screeninglaboren in Deutschland durchgeführt werden.</p>
DGSPJ	<p>Es ist davon auszugehen, dass die technische Untersuchung in das bestehende NG-Screening integriert werden kann. Die neu diagnostizierten Patienten sollten kurzfristig in spezialisierten, neuromuskulären Zentren behandelt werden. Die Zahl an Zentren dürfte hierfür grundsätzlich ausreichen. Um eine zeitgerechte und kompetente humangenetische Beratung der auffälligen genetischen Befunde gewährleisten zu können, sollte ggf. eine Bewertung der bestehenden Ressourcen vorgenommen werden. Es erscheint vorstellbar, dass hier zusätzliche Kapazitäten geschaffen werden müssten.</p>
Biogen GmbH	<p>In Deutschland können alle durch die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM) zertifizierten Neuromuskulären Zentren eine wohnortnahe, qualifizierte Diagnostik und Therapie von SMA-Patienten sicherstellen. In den Muskelzentren arbeiten spezialisierte Ärzte auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen, in der Regel Neurologen oder Neuropädiater, die in einer interdisziplinären Zusammenarbeit mit Kardiologen, Pulmologen, Orthopäden, Rheumatologen, Physiotherapeuten und Sozialberatern die SMA-Patienten betreuen. Die aktuelle Liste der Neuromuskulären Zentren kann auf der Website der DGM unter <a href="https://www.dgm.org/system/files/authenticated/2018/12/04/muskelzentren.pdf">https://www.dgm.org/system/files/authenticated/2018/12/04/muskelzentren.pdf</a> abgerufen werden.</p>
DGKJ	<p>Das SMA-Screening kann in das bestehende Neugeborenen-Screening (ENS) integriert und von den Screeninglaboren in Deutschland durchgeführt werden.</p> <p>Grundsätzlich existiert ein gutes Netzwerk von auf Kinder und Jugendliche spezialisierten neuromuskulären Zentren, die von der Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) zertifiziert sind und diese komplexen Patienten mit einem multidisziplinären Therapieansatz auch versorgen könnten. Eine unabdingbare Voraussetzung für eine adäquate Versorgung sind ausreichende logistische und personelle Ressourcen, die derzeit noch nicht flächendeckend vorhanden sind.</p>
GfH	<p>Die Einbindung des Tests auf homozygote SMN1-Deletionen in das Neugeborenen-Screening erfordert keine zusätzlichen infrastrukturellen Maßnahmen. Bei auffälligem Screeningergebnis (Schritt 1) muss die Bestätigung des Befundes (Schritt 2) im Rahmen einer genetischen Beratung erfolgen. Diese Beratung muss von Fachärzt(inn)en für Humangenetik bzw. Ärztinnen und Ärzten mit der Qualifikation „Fachgebundene Genetische Beratung“ erfolgen. Inwieweit eine zeitnahe Beratung vor dem Hintergrund der derzeitigen terminlichen Engpässe genetischer Beratungsstellen sichergestellt werden kann, sollte geprüft werden.</p>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

**20. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachliche/personelle/apparative Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein SMA-Screening für erforderlich?**

Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. C. Wieg	Testlabors müssen akkreditiert sein
Prof. Dr. B. Wirth	Der 1. Screening Test auf homozygote <i>SMN1</i> Deletionen sollte von wenigen zentralisierenden Standorten in Deutschland durchgeführt werden, der 2. Test mittels MLPA zur Bestätigung der <i>SMN1</i> -Deletion und Bestimmung der <i>SMN2</i> -Kopien sollte von einem einzigen Referenzlabor in Deutschland durchgeführt werden. Hier sollen die Patienten zentralisiert dokumentiert und weitergeleitet werden.
Cystinose Stiftung	<p><i>Ansprechpartner: Prof. Dr. Müller-Felber + Dr. Burggraf + Dr. Nennstiel</i></p> <p>Es sollte sichergestellt werden, dass ein Team aus Neuropädiatern mit Erfahrung auf dem Gebiet der SMA sowie Kenntnissen in klinischer Neurophysiologie und Krankengymnastinnen/en, die für die verwendeten Untersuchungsinstrumente (HINE, CHOP-Intent, HMFS) geschult sind, zur Verfügung stehen. Die vorhandene Infrastruktur der beteiligten Zentren muss sicherstellen, dass innerhalb 1-2 Tagen nach Feststellung eines verdächtigen Befunds im Screeninglabor eine Kontaktaufnahme mit der Familie und eine umgehende ambulante Vorstellung erfolgen können.</p> <p>Es muss sichergestellt sein, dass eine medikamentöse kausale Therapie nach dem jeweiligen Stand der Erkenntnis (aktuell mit Nusinersen, längerfristig möglicherweise mit den anderen oben genannten Substanzen) an der Klinik durchgeführt werden kann.</p> <p>Entsprechend hochqualifiziertes Fachpersonal ist für den klinischen Bereich erforderlich.</p> <p>Die Evaluation eines Screenings auf SMA ist nach einem Zeitraum von 3 Jahren dringend zu empfehlen. Sie sollte sich insbesondere vor dem Hintergrund, dass eine Behandlungsindikation bei Patienten mit 4 und mehr <i>SMN2</i>-Kopien noch unklar ist und Biomarker, die eine definitive Abschätzung der Prognose erlauben, bisher fehlen, an den Outcome-Parameter im Verlauf orientieren. Aus diesem Grund sollen als wesentliche Parameter zur Bewertung der Ergebnisqualität auf jeden Fall erfasst werden:</p> <p>Erreichen motorischer Meilensteine (Kopfkontrolle, freies Sitzen und Gehen) Überleben ohne mechanische Ventilation</p> <p>Für die Qualitätssicherung des Screenings ist eine standardisierte Rückmeldung der Konfirmationsdiagnostik, die u.a. die gefundene <i>SMN2</i>-Kopienzahl, die Ergebnisse der klinischen Untersuchung und ggf. zusätzlicher Biomarker an die Screeninglabore unerlässlich. Um diese Dokumentationen zu erleichtern und valide Ergebnisse bei einer Evaluation zu erzielen, ist die Einbindung eines Trackingzentrums hilfreich.</p> <p>Im Rahmen des Modellprojektes werden die genannten Parameter erfasst und sollen zeitnah ausgewertet werden.</p>
DGM	Der Patientenvertretung nicht bekannt.
DGN	Entsprechend der generellen Qualitätsvorgaben der zuständigen humangenetischen Labore.

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
DGSPJ	Hinsichtlich der Qualitätsvorgaben für die technische Durchführung des Screenings verweisen wir auf die Experten aus den entsprechenden Bereichen.
Biogen GmbH	Hierzu liegen der Firma Biogen derzeit keine Informationen vor. Zur Beantwortung der Frage, kann jedoch an die Cystinose-Stiftung verwiesen werden, da diese maßgeblich an einem Pilotprojekt bezüglich des SMA-Screenings in Deutschland beteiligt ist.
DGKJ	Das SMA-Screening kann nach einer noch zu ermittelnden Vorlaufzeit (in den USA wird von ca. 2 Jahren ausgegangen Evidence Based Review, 2018, in Deutschland würden wir eher von einem Jahr ausgehen) in das bestehende ENS integriert und von den Screeninglaboren durchgeführt werden. Der optimale Testzeitpunkt sollte wie beim ENS möglichst früh liegen. Da es sich um eine molekulargenetische Untersuchung handelt, ist auch bei einer Blutabnahme unter 36 Lebensstunden und vor 32 Schwangerschaftswochen von einem zuverlässigen Ergebnis auszugehen. Bei diesem genetischen Screening ist mit einem erhöhten und zusätzlichen Aufwand für die Aufklärung und das Tracking zu rechnen, bzw. sie sind unbedingt erforderlich. Unserer Ansicht nach bedeutet Screening nicht nur, eine Erkrankung zu finden, sondern auch, die Erkrankung vor der Entscheidung für das Screening fachgerecht zu erläutern (Aufklärung) und im Nachhinein die Diagnose rasch zu sichern und den Patienten einer Therapie zuzuführen (Tracking). Die Evaluation eines Screenings auf SMA ist nach einem Zeitraum von 3 Jahren dringend zu empfehlen. Sie sollte sich insbesondere vor dem Hintergrund, dass eine Behandlungsindikation bei Patienten mit 4 und mehr <i>SMN2</i> -Kopien noch unklar ist und Biomarker, die eine definitive Abschätzung der Prognose erlauben, bisher fehlen, an den Outcome-Parametern im Verlauf orientieren. Aus diesem Grund sollten die Behandlungszentren den klinischen Verlauf und die erreichten Meilensteine (Kopfkontrolle, freies Sitzen und Gehen) regelmäßig standardisiert dokumentieren und sofern möglich in ein Register eingeben. Für die Qualitätssicherung des Screenings ist eine standardisierte Rückmeldung der Konfirmationsdiagnostik, die u.a. die gefundene <i>SMN2</i> -Kopienzahl, die Ergebnisse der klinischen Untersuchung und ggf. zusätzlicher Biomarker enthält, an die Screeninglabore unerlässlich. Um diese Dokumentationen zu erleichtern und valide Ergebnisse bei einer Evaluation zu erzielen, ist die Einbindung eines Trackingzentrums hilfreich.
GfH	Der Screening-Test (Schritt 1) auf homozygote <i>SMN1</i> -Deletionen sollte von wenigen zentralisierten Standorten mit Erfahrung und logistischer Möglichkeit für Neugeborenen-Screening-Verfahren in Deutschland durchgeführt werden. Der Bestätigung der <i>SMN1</i> -Deletion (Schritt 2) und Bestimmung der therapierelevanten <i>SMN2</i> -Kopienzahl sollte von humangenetischen Einrichtungen mit besonderer Erfahrung in der SMA-Diagnostik durchgeführt werden (s. 7.). Die Befunderläuterung soll im Rahmen einer humangenetischen Beratung entsprechend §10 des Gendiagnostik-Gesetz erfolgen (s. auch 10.).

**21. Wie sollte ein SMA-Screening organisiert sein (z.B. optimaler Testzeitpunkt, Labortestverfahren, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?**

Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. C. Wieg	Bei dem üblichen Ngb Stoffwechselscreening Alter 3-10 Tage. Genanalyse s.o.
Prof. Dr. B. Wirth	1. Screening Test ca. 3-5 Tagen nach Geburt (Guthrie-spot); 2. Bestätigungs-Test ca. 3-5 Tagen nach Erhalt der 2. Blutprobe; Aufklärung und Vorbereitung der Therapie mit Erhebung des neuromuskulären status quo ca. 1 Woche, Beginn der mo-

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>lekularenTherapie sofort danach.</p>
<p>Cystinose Stiftung</p>	<p><i>Ansprechpartner: Priv.-Doz. Dr. Röschinger + Dr. Nennstiel + Prof. Dr. Müller-Felber</i></p> <p>Das Screening auf SMA sollte in die Richtlinie zum Neugeborenen-Screening aufgenommen werden, da für Kinder mit SMA Typ 1 ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn angestrebt werden muss. Da eine genetische Analyse durchgeführt wird, ist eine definitive Befundung auch bei Blutabnahmen vor 36 Lebensstunden und 32 Schwangerschaftswochen möglich.</p> <p>Die Kinder sollten am nächsten Werktag in einem neuromuskulären Zentrum vorgestellt werden. Nach einem positiven Screeningbefund wird hier Blut abgenommen, um in einem zweiten Schritt z. B. durch eine MLPA-Analyse die homozygote Deletion zu bestätigen (Konfirmation) und gleichzeitig die SMN2-Kopienzahl (Therapie Relevanz) semiquantitativ zu bestimmen.</p> <p>Es sollte sichergestellt werden, dass ein Team aus Neuropädiatern mit Erfahrung auf dem Gebiet der SMA sowie Kenntnissen in klinischer Neurophysiologie und Krankengymnastinnen/en, die für die verwendeten Untersuchungsinstrumente (HINE, CHOP-Intent, HMFS) geschult sind, zur Verfügung stehen. Die vorhandene Infrastruktur der beteiligten Zentren muss sicherstellen, dass innerhalb 1-2 Tagen nach Feststellung eines verdächtigen Befunds im Screeninglabor eine Kontaktaufnahme mit der Familie und eine umgehende ambulante Vorstellung erfolgen können.</p> <p>Zur Sicherstellung, dass die positiven Screeningbefunde zeitnah abgeklärt werden, sollte ein Trackingzentrum eingebunden werden. Dies wird mit jeder neu ins Neugeborenen-Screening aufgenommene Krankheit und damit zusätzlicher positiver Befunde, die abgeklärt werden müssen, wichtiger.</p>
<p>DGM</p>	<p>Der Patientenvertretung nicht bekannt.</p>
<p>DGN</p>	<p><u>Möglicher Ablauf:</u></p> <p>A. (Schriftliche) Aufklärung der Eltern (Unterschrift von mind. einem Sorgeberechtigten; informed consent) durch den zuständigen Arzt</p> <p>B. Screening im Rahmen des regulären Neugeborenen Screenings: 36-72 h nach der Geburt (Trockenblutprobe)</p> <p>C. Die Ergebnisse des Screenings werden normalerweise bei auffälligen Befunden unverzüglich der verantwortlichen ärztlichen Person mitgeteilt, die dann umgehend die Eltern informiert. Sollte die verantwortliche ärztliche Person bzw. die ärztlichen Vertreter nicht erreichbar sein, können die Eltern auch direkt vom Labor informiert werden.</p> <p>→ Es ist hier zu überlegen, ob die Ergebnismitteilung bei auffälligen Befunden des Screenings direkt auf spezialisierte neuropädiatrische Zentren übertragen werden, die innerhalb weniger Tage eine weitere Abklärung mit den Eltern vereinbaren könnten. Dies hätte den Vorteil, dass aufkommende Fragen der Eltern direkt kompetent beantwortet werden könnten und neben der weiteren Abklärung die Vorbereitung für eine zeitnahe Therapieeinleitung vorgenommen werden könnte.</p> <p>D. Molekular genetische Kontrolluntersuchung (MLPA-Analyse) mit Bestimmung der SMN2-Genkopienzahl.</p> <p>E. Bei Bestätigung frühzeitige Einleitung einer Therapie.</p>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
DGSPJ	Idealerweise sollte das SMA-Screening in das bestehende NG-Screening integriert werden. Aus einer klinischen Perspektive auf die spätere Versorgung betroffener Kinder und Familien sind Qualitätsvorgaben zu den 1. strukturellen Merkmalen der versorgenden Einrichtungen, 2. prozessbezogene Vorgaben sowie 3. eine kontinuierliche Dokumentation der Ergebnisqualität notwendig. 1. Die Beratung und Behandlung erkrankter Patienten sollte an spezialisierten Muskelzentren erfolgen, die über Erfahrung in einem multidisziplinären Team verfügt. 2. Die Weiterleitung von Patienten und Familien mit einer neu diagnostizierten SMA an ein Muskelzentrum sollte innerhalb eines definierten Zeitraums von wenigen Tagen erfolgen und den Familien zugesichert werden können. 3. Krankheitsverlauf und Therapiefortschritt sollten in einem Krankheitsregister, wie z.B. SMARCare dokumentiert werden.
Biogen GmbH	Hierzu liegen der Firma Biogen derzeit keine Informationen vor. Zur Beantwortung der Frage, kann jedoch an die Cystinose-Stiftung verwiesen werden, da diese maßgeblich am Pilotprojekt zum SMA-Screening in Deutschland beteiligt ist.
GfH	Screening-Test mit Guthrie-Karte: ca. 3-5 Tage nach Geburt; Konfirmationstestung nach Erhalt einer Blutprobe: ca. 3-5 Tage

**H Sonstige Aspekte**

**22. Welche labortechnischen Voraussetzungen müssen beachtet werden (z.B. Geräteausstattung)?**

Einschätzende(r)	Antwort
Prof. Dr. B. Wirth	Es sind keine Besonderheiten an technischen Geräten – die nicht schon vermutlich vorhanden sind - erforderlich. Es ist eher das spezifische methodische Know-how erforderlich. In den Kliniken sollte ein entsprechendes qualifiziertes Team aufgestellt werden. Die Therapie sollte ausschließlich in hochqualifizierten Einheiten durchgeführt werden, die auch eine longitudinale Betreuung und Erfassung der Therapieerfolge der Patienten ermöglichen soll (z.B. SPZ und Neuromuskuläre Zentren).
Cystinose Stiftung	<i>Ansprechpartner: Dr. Gläser</i> Die Laboratorien benötigen eine molekulargenetische Standardausstattung. Wesentlich ist ein hochqualifiziertes Fachpersonal im Bereich der molekulargenetischen Diagnostik.
DGM	Der Patientenvertretung nicht bekannt
DGGG	Voll ausgestattetes molekulargenetisches Labor
DGN	Die Laboratorien benötigen eine molekulargenetische Standardausstattung. Als Laborgrundausrüstung werden zwei RT-qPCR-Maschinen mit mind. 4 Kanälen, eine PCR Workstation, eine Mikrozentrifuge, eine 96-Well Platten Zentrifuge, zwei Thermocycler, ein Kombi-Kühlschrank (+4°C und -20°C), ein Plate-Sealer und zwei Thermoschüttler benötigt, um z.B. ca. 150.000 Proben pro Jahr bearbeiten zu können. Pipetten und Laboreinrichtung sind hier nicht aufgeführt. Wesentlich ist ein hochqualifiziertes Fachpersonal im Bereich der molekulargenetischen Diagnostik.
DGSPJ	22. und 23. Diesbezüglich verweisen auf die Auskünfte der entsprechenden Experten.

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
Biogen GmbH	Die benötigten Labormaterialien umfassen Reagenzien wie PCR Master Mix, Primer und Sonden für <i>SMN1</i> sowie für die Kontrollen, eine Real-Time-PCR-Ausstattung und ein automatisiertes Liquid-Handling-System für Screenings auf Bevölkerungsebene [11,12]. Zusätzlich kann an dieser Stelle an die Screening-Labore Becker in München und Janzen in Hannover verwiesen werden, da beide Labore am Pilotprojekt zum SMA-Screening in Deutschland beteiligt sind.
DGKJ	Die Laboratorien benötigen eine molekulargenetische Standardausstattung. Wesentlich ist ein hochqualifiziertes Fachpersonal im Bereich der molekulargenetischen Diagnostik.
GfH	Es sind neben einer Standardausstattung keine besonderen technischen Geräte erforderlich. Relevant ist die Expertise der beteiligten Labore und Kliniken. In den Kliniken muss ein entsprechendes qualifiziertes Team aufgestellt werden. Die Therapie sollte ausschließlich in hochqualifizierten Einheiten durchgeführt werden, die auch eine longitudinale Betreuung und Erfassung der Therapieerfolge der Patienten ermöglichen soll (z.B. Sozialpädiatrische Zentren (SPZs) und Neuromuskuläre Zentren).

**23. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?**

Einschätzende(r)	Antwort
Cystinose Stiftung	Hinsichtlich der Bewertung der aktuellen Literatur weisen wir zusätzlich auf den von der DGKJ beantworteten Fragebogen hin.
DGM	Für die Einführung des NBS besteht ein dringender Handlungsbedarf. Jetzige Situation: Typ I wird behandelt, wenn die Kinder bereits Symptome haben. In der Endear Studie (Zulassungsstudie Typ I) haben 49% der behandelten Patienten keine signifikanten Verbesserungen gezeigt, 51% zeigten Verbesserungen. Denen, die sich nicht verbessern wird jedoch ein längeres Leben ermöglicht, allerdings mit einer äußerst schweren Behinderung. Das ist für alle, Patienten und Angehörige, eine dramatisch belastende Situation, die vermieden werden könnte. Außerdem ist aus Sicht der Patientenorganisation ist mit dem NBS in der jetzigen Situation ein sehr vorteilhafter Kosten / Nutzeneffekt zu erwarten.
DGGG	Für ein Screening wäre wahrscheinlich die PCR mit Restriktionsverdau am besten, da hier keine Heterozygoten, sondern nur die homozygoten Deletionen erfasst würden. Allerdings müsste man hier eine Falsch-negativ-Rate von bis zu 10(?)% in Kauf nehmen, da compound heterozygote Träger einer Deletion mit einer Punktmutation nicht erfasst würden, ebenso nicht die extrem seltenen Träger zweier Punktmutationen. Die höchste Erfassungs-rate an Betroffenen wäre durch eine Kombination von q-PCR/MLPA mit einer Sequenzierung zu erreichen. Die Sequenzierung des <i>SMN1</i> -Gens stellt ein schwieriges Untersuchungsverfahren dar, da eine sehr hohe (99 %) Homologie zum <i>SMN2</i> -Gen besteht. Sie scheint daher für ein Screening-Verfahren zur raschen Untersuchung einer hohen Zahl von Proben derzeit wenig geeignet.
DGN	keine
Biogen GmbH	Derzeit gibt es keine zusätzlichen Aspekte, die die Firma Biogen anmerken möchte.

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	<p>Wir sehen aktuell keine über die bereits ausgeführten Punkte hinausgehenden Aspekte und stehen natürlich jederzeit für Rückfragen zur Verfügung.</p> <p>Besonders hinweisen wollen wir allerdings nochmals auf die Notwendigkeit einer Festlegung von Kriterien für Behandlungszentren, welche die im Neugeborenen-Screening identifizierten Kinder zeitnah weiter untersuchen und ggf. behandeln können.</p> <p>Hinsichtlich aktueller Daten verweisen wir auf den Fragebogen der Cystinose-Stiftung.</p>
GfH	<p>Die Aufklärung für das Neugeborenen-Screening muss die Information darüber enthalten, dass ein negatives Ergebnis im Neugeborenen-Screening das Vorliegen einer 5q-assoziierten SMA nicht ausschließt (s. 8). Bei dringendem klinischen Verdacht auf Vorliegen einer 5q-assoziierten SMA sollte trotz negativem Screening-Ergebnis die entsprechende Diagnostik initiiert werden, damit auch Patienten mit einer Compound-Heterozygotie für die typische <i>SMN1</i>-Deletion und andere Mutationen im <i>SMN1</i>-Gen (untypische Deletionen, Punktmutationen) noch von einer Therapie profitieren können.</p> <p>Inwieweit langfristig therapeutische Nebenwirkungen auftreten können, sollte zukünftig evaluiert werden. Dieser Aspekt sollte in entsprechenden Registern und Versorgungsstrukturen erfasst werden.</p>



Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

### III Eingegangene Einschätzung ohne Nutzung des Fragebogens

#### a. Gendiagnostik-Kommission

ROBERT KOCH INSTITUT  


Robert Koch-Institut | Nordufer 20 | 13353 Berlin  
Geschäftsstelle der Gendiagnostik-Kommission

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abt. M-VL  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

Versand per E-Mail vorab an:  
[sma@g-ba.de](mailto:sma@g-ba.de)

Ankündigung eines Bewertungsverfahrens des Gemeinsamen Bundesausschusses  
Überprüfung gemäß § 26 SGB V: Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Datum: 16.01.2019

PD Dr. Holger Tännies  
Leiter der Geschäftsstelle  
[gendiagnostik@rki.de](mailto:gendiagnostik@rki.de)  
Durchwahl: 030 18754-2828  
Lieblingschaft: N

Robert Koch Institut  
[zentrale@rki.de](mailto:zentrale@rki.de)  
Tel. +49 (0)30 18754-0  
Fax +49 (0)30 18754-2328  
IVBB-Rufnr. +49 (0)30 754-0  
[www.rki.de](http://www.rki.de)  
Twitter: @rki.de

Besucherschriften  
Nordufer 20 (N)  
13353 Berlin  
Sternstraße 10 (S)  
13353 Berlin  
General-Pape-Str. 62-66 (G)  
12101 Berlin  
Burgstr. 37 (W)  
13855 Wannegiede

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 18.12.2018 und die Information, dass der G-BA ein neues Beratungsthema am 17.12.2018 veröffentlicht hat.

Vielen Dank zudem für das Angebot an die GEKO, sich durch Abgabe einer ersten Einschätzung unter Zugrundelegung des beigefügten Fragebogens einzubringen.

Die GEKO bittet um Verständnis, dass sie die Beantwortung der fachlichen Aspekte des Fragenkatalogs aufgrund der erforderlichen Expertise den Sachverständigen der wissenschaftlichen Fachgesellschaften aus dem labordiagnostischen sowie klinischen Bereich zu diesem Zeitpunkt überlässt.

Die GEKO weist aber vorsorglich darauf hin, dass sie die Evaluation einer neu eingeführten genetischen Reihenuntersuchung für zwingend erforderlich hält.

Zu Fragen der ethischen Aspekte sowie des Screeningzeitpunktes steht die GEKO im Rahmen ihres gesetzlichen Auftrages nach § 16 Abs. 2 GenDG sowie basierend auf ihrer Richtlinie zu genetischen Reihenuntersuchungen dem G-BA jederzeit, idealerweise sobald diesbezügliche Informationen bzw. Unterlagen des G-BA zum geplanten Vorgehen vorliegen, mit Hinweisen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

  
Prof. Dr. Henning Rosenau  
Vorsitzender der Gendiagnostik-Kommission

  
PD Dr. Holger Tännies  
Leiter der Geschäftsstelle der Gendiagnostik-Kommission

Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

Seite 1 von 1

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

**b. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V.**



**Deutsche Gesellschaft  
für Neugeborenen-Screening e.V.**

Präsidentin  
*Dr. med. Uta Nennstiel MPH*

Bayarisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit  
Veterinärstr. 2, 85794 Obersiedelheim

**[REDACTED]**  
Abteilung Methodenbewertung und Verlässliche Leistungen  
Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

<small>AnsprechpartnerE-Mail: Dr. Uta Nennstiel uta.nennstiel@lg.bayern.de</small>	<small>Durchwahl und Fax: 09151 6006.5237</small>	<small>Datum 25. Januar 2016</small>
--	---	--

**Ankündigung eines Bewertungsverfahrens des Gemeinsamen Bundesausschusses  
Überprüfung gemäß § 135 Absatz 1 SGB V in Verbindung mit § 26 SGB V: Bewertung  
eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie**

**[REDACTED]**  
vielen Dank für die Möglichkeit eine Einschätzung zum Neugeborenen-Screenings auf 5q-  
assoziierte Spinale Muskelatrophie abzugeben.

Die DGNS schließt sich der von der Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin  
e.V. (DGKJ), der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) und der Gesellschaft für Neonatolo-  
gie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) gemeinsam abgegebenen Einschätzung zum  
Neugeborenen-Screening auf SMA an. Des Weiteren verweisen wir auf die Erfahrungen (La-  
boranalytik) und ersten Ergebnisse der Studie der Cystinosestiftung zum genetischen Scree-  
ning auf Cystinose und SMA.

Wir sind sehr gerne bereit, wenn hier weitere Erfahrungen vorliegen, eine Einschätzung zur  
Durchführung und den entstehenden Kosten der Screeninganalytik abzugeben und stehen  
für Fragen jederzeit zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. med. Uta Nennstiel MPH  
Präsidentin der DGNS

Seite 1 von 1

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

#### IV Literaturlisten

##### a. Cystinose Stiftung

Literatur:

1. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet journal of rare diseases*. 2017;12(1):124.
2. Verhaart IEC, Robertson A, Leary R, McMacken G, König K, Kirschner J, et al. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *Journal of neurology*. 2017;264(7):1465-73.
3. Ogino S, Wilson RB. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert review of molecular diagnostics*. 2004;4(1):15-29.
4. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*. 2014.
5. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Hagen J, De Vivo DC, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology*. 2007;69(20):1931-6.
6. Russman BS, Buncher CR, White M, Samaha FJ, Iannaccone ST. Function changes in spinal muscular atrophy II and III. *The DCN/SMA Group*. *Neurology*. 1996;47(4):973-6.
7. Lin CW, Kaib SJ, Yeh WS. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatric neurology*. 2015.
8. Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, McNaught TP, Wride MC, Reyna SP, et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Annals of neurology*. 2005;57(5):704-12.
9. Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, Corti S. Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy. *Molecular neurobiology*. 2018;55(8):6307-18.
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. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(2):135-43.
11. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2017;377(18):1713-22.
12. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2018;378(7):625-35.
13. De Vivo DC. Nuture Daten Präsentation. MDA meeting 2018 Arlington. 2018.
14. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras B, Day J, et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis*. 2018.

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

15. Kariyawasam D, Carey KA, Jones KJ, Farrar MA. New and developing therapies in spinal muscular atrophy. *Paediatric respiratory reviews*. 2018.
16. Scoto M, Finkel RS, Mercuri E, Muntoni F. Therapeutic approaches for spinal muscular atrophy (SMA). *Gene therapy*. 2017;24(9):514-9.
17. Gidaro T, Servais L. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Developmental medicine and child neurology*. 2018.

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

**b. DGM**

Nr	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Verhaart IEC
	TI:	Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review.
	SO:	Orphanet J Rare Dis. 2017 Jul 4;12(1):124. doi: 10.1186/s13023-017-0671-8.
2	AU:	Thieme A
	TI:	Epidemiological data on Werdnig-Hoffmann disease in Germany (West-Thüringen).
	SO:	Hum Genet. 1993 Apr;91(3):295-7.
3	AU:	Thieme A
	TI:	Chronic childhood spinal muscular atrophy in Germany (West-Thüringen)--an epidemiological study.
	SO:	Hum Genet. 1994 Mar;93(3):344-6.
4	AU:	Kolb SJ
	TI:	Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy.
	SO:	Ann Neurol. 2017 Dec;82(6):883-891. doi: 10.1002/ana.25101. Epub 2017 Dec 8.
5	AU:	Wadman RI
	TI:	Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c-4.
	SO:	Eur J Neurol. 2018 Mar;25(3):512-518. doi: 10.1111/ene.13534. Epub 2018 Feb 2.
6	AU:	Lin CW
	TI:	Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review
	SO:	Pediatr Neurol. 2015 Oct;53(4):293-300. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002. Epub 2015 Jun 10.
7	AU:	Jedrzejska M
	TI:	Novel point mutations in survival motor neuron 1 gene expand the spectrum of phenotypes observed in spinal muscular atrophy patients.
	SO:	Neuromuscul Disord. 2014 Jul;24(7):617-23. doi: 10.1016/j.nmd.2014.04.003. Epub 2014 Apr 24.
8	AU:	Verhaart IEC
	TI:	Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review.

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

	SO:	Orphanet J Rare Dis. 2017 Jul 4;12(1):124. doi: 10.1186/s13023-017-0671-8. Review.
9	AU:	Kraszewski JN
	TI:	Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state.
	SO:	Genet Med. 2018 Jun;20(6):608-613. doi: 10.1038/gim.2017.152. Epub 2017 Oct 12.
10	AU:	Finkel RS
	TI:	Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy
	SO:	N Engl J Med. (2017)
11	AU:	Glascocock J
	TI:	Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening
	SO:	J Neuromuscul Dis. 2018;5(2):145-158. doi: 10.3233/JND-180304.
12	AU:	Institute of Clinical and Economic review
	TI:	Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value
	SO:	<a href="https://icer-review.org/wpcontent/uploads/2018/07/ICER_SMA_Draft_Evidence_Report_122018-1.pdf">https://icer-review.org/wpcontent/uploads/2018/07/ICER_SMA_Draft_Evidence_Report_122018-1.pdf</a>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

c. DGGG

Nr	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Thomas W Prior, PhD, FACMG and Erika Finanger, MD
	TI:	Gene Reviews: Spinal Muscular atrophy
	SO:	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/</a>
2	AU:	Statistisches Bundesamt 2019, Destatis
	TI:	Natürliche Bevölkerungsbewegung
	SO:	<a href="https://www.destatis.de/DE/Startseite.html">https://www.destatis.de/DE/Startseite.html</a>
3	AU:	Wirth Brunhilde
	TI:	An Update of the Mutation Spectrum of the Survival Motor Neuron Gene (SMN1) in Autosomal Recessive Spinal Muscular atrophy (SMA)
	SO:	Human Mutation 15:228-237 (2000)
4	AU:	Giese K, Wisch H, Hahn A
	TI:	Therapie der 5q-assoziierten Spinalen Muskelatrophie mit Nusinersen – erste Erfahrungen
	SO:	Neuropädiatrie in Klinik und Praxis, 2:58-62 (2018)
5	AU:	Pechmann A et al.
	TI:	Evaluation of Children with SMA type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Programm in Germany
	SO:	Journal of Neuromuscular Diseases 5:135-143 (2018)
6	AU:	Finkel RS et al
	TI:	Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study.
	SO:	Lancet 388(10063):3017-3026 (2016)
7	AU:	Finkel RS et al
	TI:	Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy.
	SO:	N Eng J Med 377(18):1723-32 (2017)
8	AU:	Rudnik-Schöneborn S, Zerres K
	TI:	Spinale Muskelatrophien
	SO:	Medgen 29:21-34 (2017)
9	AU:	Orphanet
	TI:	5q-Spinale Muskelatrophie
	SO:	<a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ClinicalLabs_Search_Simple.php?lng=DE&amp;LnkId=16671&amp;Typ=Gen&amp;from=rightMenu">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ClinicalLabs_Search_Simple.php?lng=DE&amp;LnkId=16671&amp;Typ=Gen&amp;from=rightMenu</a>
10	AU:	Rudnik-Schöneborn S et al
	TI:	Clinical utility gen card for: proximal spinal muscular atrophy (SMA) – update 2015
	SO:	Eur J Hum Genet 23, doi:10.1038/ejhg.2015.90 (2015)
11	AU:	Gidaro T, Servais L
	TI:	Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps
	SO:	Developmental Medicine and Child Neurology 61:19-24 (2019)
12	AU:	Bundesärztekammer
	TI:	Ärztstatistik 2017
	SO:	<a href="https://www.bundesaerztekammer.de/ueber-uns/aerztstatistik/aerztstatistik-2017/">https://www.bundesaerztekammer.de/ueber-uns/aerztstatistik/aerztstatistik-2017/</a>
	AU:	Scheffer H et al

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

13	TI:	Best Practice Guidelines for Molecular Analysis in Spinal Muscular Atrophy
	SO:	Eur J Hum Genet 9: 484-491 (2001)
14	AU:	Prior TW et al
	TI:	Technical Standards and Guidelines for Spinal Muscular Atrophy Testing
	SO:	Genetics in Medicine 13, 7:686-694 (2011)



Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

**d. DGN**

Tabellen: Vorlage „Literaturverzeichnis“

**Einschätzung zum Thema: Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Spinale Muskelatrophie**

**Literaturliste**

1. Prof. Albert Ludolph, Direktor der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum Ulm, Leiter des ALS Forschungszentrums Ulm, Sprecher des DZNE Standorts Ulm, Sprecher des Deutschen ALS/MND Netzwerks.
2. Priv.-Doz. Dr. med. Tim Hagenacker, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen, Leiter der Spezialambulanz für Neuromuskuläre Erkrankungen
3. Dr. Claudia Wurster, Leiterin der SMA Therapiegruppe in der Abteilung Neurologie der Universität Ulm

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1.	AU:	<i>Bertini et al.</i>
	TI:	<i>Efficacy and safety of nusinersen in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): Interim results from the NURTURE study.</i>
	SO:	<i>Eur J Paediatr Neurol 2017;21:14.</i>
2.	AU:	<i>Pechmann et al.</i>
	TI:	<i>Evaluation of Children with SMA Type 1 under treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany.</i>
	SO:	<i>J Neuromuscul Dis. 2018;5:135-143.</i>
3.	AU:	<i>Foust et al.</i>
	TI:	<i>Rescue of the spinal muscular atrophy phenotype in a mouse model by early postnatal delivery of SMN.</i>
	SO:	<i>Nat Biotechnol. 2010;28:271-274.</i>
4.	AU:	<i>Kariya et al.</i>
	TI:	<i>Requirement of enhanced Survival Motoneuron protein imposed during neuromuscular junction maturation.</i>
	SO:	<i>J Clin Invest. 2014;124:785-800.</i>
5.	AU:	<i>Sanctis et al.</i>
	TI:	<i>Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy.</i>
	SO:	<i>Neuromuscul Disord. 2016;26:754-759.</i>
6.	AU:	<i>Chien et al.</i>
	TI:	<i>Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening.</i>
	SO:	<i>J Pediatr. 2017;190:124-129.</i>
7.	AU:	<i>Mercuri et al.</i>
	TI:	<i>Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care.</i>
	SO:	<i>Neuromuscul Disord. 2018;28:103-115.</i>
8.	AU:	<i>Finkel et al.</i>
	TI:	<i>Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics.</i>
	SO:	<i>Neuromuscul Disord. 2018;28:197-207.</i>
	AU:	<i>Finkel et al.</i>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Tabelle 1: Verfügbare Literaturverzeichnis

9.	TI:	<i>Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy.</i>
	SO:	<i>N Engl J Med 2017;377:1723-1732</i>
10.	AU:	<i>Mercuri et al.</i>
	TI:	<i>Efficacy and safety of nusinersen in children with later-onset spinal muscular atrophy (SMA): end of study results from the phase 3 CHERISH study.</i>
	SO:	<i>Neuromuscul Disord 2017;27:S210.</i>
11.	AU:	<i>Mendell et al.</i>
	TI:	<i>Single-Dose-Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy.</i>
	SO:	<i>N Engl J Med. 2017;377:1713-1722.</i>
12.	AU:	<i>Glascocock et al.</i>
	TI:	<i>Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening.</i>
	SO:	<i>J Neuromuscul Dis. 2018;5(2):145-158.</i>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

e. DGOOC/VKO

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Burow M; Forst R; Forst J; Hofner B; Fujak A
	TI:	Perioperative complications of scoliosis surgery in patients with Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy, focussing on wound healing disorders
	SO:	Int J Neurosci; 127 (6): 479-485 (2016)
2	AU:	Fujak A; Raab W; Schuh A; Richter S; Forst R; Forst J
	TI:	Natural course of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy type II and IIIa: descriptive clinical study with retrospective data collection of 126 patients
	SO:	BMC Musculoskeletal Disorders; 14: 283 (2013)
3	AU:	Haaker G; Fujak A
	TI:	Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective
	SO:	The Application of Clinical Genetics; 6: 113-120 (2013)
4	AU:	Fujak A; Raab W; Schuh A; Kreß A; Forst R; Forst J
	TI:	Operative treatment of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy: results of 41 patients
	SO:	Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery; 12: 1697-1706 (2012)
5	AU:	Fujak A; Kopschina C; Gras F; Forst R; Forst J
	TI:	Contractures of the lower extremities in spinal muscular atrophy type II. Descriptive clinical study with retrospective data collection
	SO:	Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja; 13: 27-36 (2011)
6	AU:	Fujak A; Kopschina C; Forst R; Mueller LA; Forst J
	TI:	Use of orthoses and orthopaedic technical devices in proximal spinal muscular atrophy. Results of survey in 194 SMA patients
	SO:	Disability and Rehabilitation: Assistive Technology; 6 :305-311 (2011)
7	AU:	Fujak A; Kopschina C; Gras F; Forst R; Forst J
	TI:	Contractures of the upper extremities in spinal muscular atrophy type II. Descriptive clinical study with retrospective data collection
	SO:	Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja; 12: 410-419 (2010)
8	AU:	Fujak A; Kopschina C; Forst R; Gras F; Mueller LA; Forst J
	TI:	Fractures in proximal spinal muscular atrophy
	SO:	Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery;130: 775-780 (2010)
9	AU:	Fujak A; Forst R; Forst J
	TI:	Aktuelle Strategien der konservativen und operativen Therapie der häufigsten Muskelerkrankungen
	SO:	Der Orthopäde; 39: 38-52 (2010)
10	AU:	Fujak A; Wollinsky K.H.; Forst R
	TI:	Proximale Spinale Muskelatrophien (SMA)
	SO:	Z Orthop Unfall; 145: 233-252 (2007)
11	AU:	Fujak A; Ingenhorst A; Heuser K; Forst R; Forst J
	TI:	Treatment of scoliosis in intermediate spinal muscular atrophy (SMA type II) in childhood
	SO:	Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja; 7: 175-179 (2005)

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

f. Biogen GmbH

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

Einschätzung zum Thema: Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Spinale Muskelatrophie

Literaturliste Firma Biogen GmbH

Nr.	Feld-bezeichnung	Text
1	AU:	Wadman RI, Stam M, Gijzen M, et al ; Association of motor milestones
	TI:	SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4
	SO:	Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2017; 88(4):364-367
2	AU:	Kolb SJ, Kissel JT
	TI:	Spinal muscular atrophy: a timely review
	SO:	Archives of neurology. 2011; 68(8):979-984
3	AU:	Rudnik-Schoneborn, S., Hausmanowa-Petrusewicz, I., Borkowska, J. & Zerres, K.
	TI:	The predictive value of achieved motor milestones assessed in 441 patients with infantile spinal muscular atrophy types II and III
	SO:	European neurology. 2001; 45, 174-81
4	AU:	Wang, C. H., Finkel, R. S., Bertini, E. S., Schroth, M., Simonds, A., Wong, B., Aloysius, A., Morrison, L., Main, M., Crawford, T. O. & Trela, A.
	TI:	Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy
	SO:	Journal of child neurology. 2007; 22, 1027-49
5	AU:	Biogen GmbH
	TI:	Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nusinersen (Spinraza®) Stand: 30.06.2017 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)
	SO:	<a href="https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/298/#tab/dossier">https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/298/#tab/dossier</a>
6	AU:	Arnold, W. D., Kassar, D. & Kissel, J. T.
	TI:	Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era
	SO:	Muscle & nerve. 2015; 51,157-67
7	AU:	Markowitz, J. A., Singh, P. & Darras, B. T.
	TI:	Spinal muscular atrophy: a clinical and research update
	SO:	Pediatric neurology. 2012; 46, 1-12
8	AU:	Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS
	TI:	Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review
	SO:	Pediatric neurology. 2015; 53(4):293-300
9	AU:	The Evidence-based Review Group
	TI:	Evidence-based Review of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy (SMA): Final Report (v5.2) 03/13/2018
	SO:	<a href="https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/reports-recommendations/sma-final-report.pdf">https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/reports-recommendations/sma-final-report.pdf</a>
10	AU:	Qian, Y., McGraw, S., Henne, J., Jarecki, J., Hobby, K. & Yeh, W. S.
	TI:	Understanding the experiences and needs of individuals with Spinal Muscular Atrophy and their parents: a qualitative study
	SO:	BMC neurology. 2015; 15, 217

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Tabellen: Vorlage „Literaturverzeichnis“

11	AU:	Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, et al.
	TI:	Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state
	SO:	Genetics in Medicine. 2017; vol 20, pg 608–613 (2018)
12	AU:	Chien YH, Chiang SC, Weng WC, et al.
	TI:	Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening
	SO:	The Journal of pediatrics. 2017; 190:124-129.e121
13	AU:	Biogen GmbH
	TI:	Clinical Overview
	SO:	2016, 2.5.
14	AU:	Staropoli, J. F., Li, H., Chun, S. J., Allaire, N., Cullen, P., Thai, A., Fleet, C. M., Hua, Y., Bennett, C. F., Krainer, A. R., Kerr, D., McCampbell, A., Rigo, F. & Carulli, J. P.
	TI:	Rescue of gene-expression changes in an induced mouse model of spinal muscular atrophy by an antisense oligonucleotide that promotes inclusion of SMN2 exon 7
	SO:	Genomics. 2015; 105, 220-8
15	AU:	Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al.
	TI:	Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy
	SO:	The New England journal of medicine. 2018a; Feb 15;378(7):625-35
16	AU:	Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al.
	TI:	Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy
	SO:	The New England journal of medicine. 2017; 377(18):1723-1732
17	AU:	Swoboda KJ, De Vivo DC, Bertini E, Hwu W-L, Crawford TO, Foster R, Bhan I, Fradette S, Farwell W, Reyna SP, on behalf of the NURTURE Study Investigators
	TI:	Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study evaluating nusinersen in presymptomatic infants with spinal muscular atrophy
	SO:	23rd International Annual Congress of the World Muscle Society, Oct 2018 (Late breaker)
18	AU:	Pechmann A, Langer T, Schorling D, et al.
	TI:	Evaluation of children with SMA Type 1 under treatment with nusinersen within the expanded access program in Germany
	SO:	J Neuromuscul Disord. 2018; 5:135–143
19	AU:	Pane M, Palermo C, Messina S, et al.
	TI:	Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: preliminary results on motor function
	SO:	J Neuromuscul Disord. 2018; 28:582–585
20	AU:	Farrar MA, Teoh HL, Carey KA, et al.
	TI:	Nusinersen for SMA: expanded access programme
	SO:	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018; 89:937–942
21	AU:	Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A et al.
	TI:	Treatment algorithm for infants diagnosed with spinal muscular atrophy through newborn screening
	SO:	J Neuromuscul Disord. 2018; 5:145–158
22	AU:	Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik (MVZ)
	TI:	Muskelatrophie, spinale Typ I – III (IV) (SMA1,2,3,4) [G12.9]
	SO:	<a href="http://www.medizinische-genetik.de/index.php?id=sma-spinale-muskelatrophie">http://www.medizinische-genetik.de/index.php?id=sma-spinale-muskelatrophie</a>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Tabellen - Verlage „Literaturverzeichnis“

23	AU:	Lefebvre, S., Burglen, L., Rebouillet, S., Clermont, O., Burlot, P., Viollet, L., Benichou, B., Cruaud, C., Milasseau, P., Zeviani, M. & et al.
	TI:	Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene
	SO:	Cell. 1995; 80, 155-65
24	AU:	Prior, T. W.
	TI:	Perspectives and diagnostic considerations in spinal muscular atrophy
	SO:	Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2010; 12, 145-52
25	AU:	Cuisset, J. M. & Estoumet, B.
	TI:	Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy
	SO:	Revue neurologique. 2012; 168, 902-9
26	AU:	Finkel, R. S., Sejersen, T., Mercuri, E. & ENMC SMA Workshop Study Group
	TI:	Revisiting the Consensus on Standards of Care in SMA
	SO:	218th ENMC International Workshop; 2017; February 19–21, 2016, Naarden, The Netherlands. Neuromuscular Disorders
27	AU:	Universitätsklinikum Freiburg
	TI:	Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen Forschungsgruppe Neuromuskuläre Erkrankungen
	SO:	<a href="https://www.uniklinik-freiburg.de/paed-neuro/forschung-und-studien/sgneuromuskulaere-erkrankungen.html">https://www.uniklinik-freiburg.de/paed-neuro/forschung-und-studien/sgneuromuskulaere-erkrankungen.html</a>
28	AU:	Prior TW, Nagan N, Sugarman EA, Batish SD, Braastad C
	TI:	Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing
	SO:	Genet Med. 2011; Jul;13(7):686-94
29	AU:	McAndrew PE, Parsons DW, Simard LR, Rochette C, Ray PN, Mendell JR, Prior TW, Burghes AH
	TI:	Identification of proximal spinal muscular atrophy carriers and patients by analysis of SMNT and SMNC gene copy number
	SO:	Am J Hum Genet. 1997; Jun;60(6):1411-22
30	AU:	Dr. Uta Nennstiel, Dr. Katharina Hohenfelner, Professor Dr. Wolfgang Müller-Felber, Dr. Wulf Röschinger
	TI:	Neugeborenen-Screening auf Cystinose und Spinale Muskelatrophie - Pilotprojekt in Bayern hat begonnen
	SO:	Bayerisches Ärzteblatt 3/2018, Seite 107 ff.
31	AU:	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)
	TI:	Tragende Gründe und Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimittel neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nusinersen
	SO:	<a href="https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/298/#tab/beschluesse">https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/298/#tab/beschluesse</a>

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

**g. DGKJ**

Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Vencesla A, Rodriguez-Alvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2018;28(3):208-15.

Chien YH, Chiang SC, Weng WC, Lee NC, Lin CJ, Hsieh WS, et al. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. *The Journal of pediatrics*. 2017.

Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening Nationaler Screeningreport 2016 [http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d\\_2016.pdf](http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2016.pdf)

De Vivo DC. Nurture Daten Präsentation. MDA meetingg 2018 Arlington. 2018.

Evidence Based Review of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy ( SMA): Final Report (v5.2). 2018.

Farrar MA, Carey KA, Paguinto SG, Chambers G, Kasparian NA. Financial, opportunity and psychosocial costs of spinal muscular atrophy: an exploratory qualitative analysis of Australian carer perspectives. *BMJ open*. 2018;8(5):e020907.

Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet (London, England)*. 2017;388(10063):3017-26.

Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2017;377(18):1723-32.

Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*. 2014.

Gidaro T, Servais L. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Developmental medicine and child neurology*. 2018.

Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras B, Day J, et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis*. 2018.

Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, Corti S. Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy. *Molecular neurobiology*. 2018;55(8):6307-18.

Kariyawasam D, Carey KA, Jones KJ, Farrar MA. New and developing therapies in spinal muscular atrophy. *Paediatric respiratory reviews*. 2018.

Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, von Kries R, Fingerhut R, Olgemoller B, Zapf A, et al. Expanded newborn screening in Bavaria: tracking to achieve requested repeat testing. *Preventive medicine*. 2002;34(2):132-7.

Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatric neurology*. 2015.

Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2017;377(18):1713-22.

Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2018;378(7):625-35.

- Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie  
Nennstiel-Ratzel U., Lüders A., Blankenstein O. Neugeborenen-Screening: ein Paradebeispiel für effektive Sekundärprävention Bundesgesundheitsbl 2015; 58: 139-45
- Niba ETE, Ar Rochmah M, Harahap NIF, Awano H, Morioka I, Iijima K, et al. SMA Diagnosis: Detection of SMN1 Deletion with Real-Time mCOP-PCR System Using Fresh Blood DNA. Kobe J Med Sci. 2017;63(3):E80-e3.
- Ogino S, Wilson RB. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. Expert review of molecular diagnostics. 2004;4(1):15-29.
- Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Hagen J, De Vivo DC, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. Neurology. 2007;69(20):1931-6.
- Otsuki N, Arakawa R, Kaneko K, Aoki R, Arakawa M, Saito K. A new biomarker candidate for spinal muscular atrophy: Identification of a peripheral blood cell population capable of monitoring the level of survival motor neuron protein. PloS one. 2018;13(8):e0201764.
- Pane M, Lapenta L, Abiusi E, de Sanctis R, Luigetti M, Palermo C, et al. Longitudinal assessments in discordant twins with SMA. Neuromuscular disorders : NMD. 2017;27(10):890-3.
- Pechmann A, König K, Bernert G, Schachtrup K, Schara U, et al. SMARtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. Orphanet Journal of Rare Diseases 2019 14:18
- 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. J Neuromuscul Dis. 2018;5(2):135-43.
- Russman BS, Buncher CR, White M, Samaha FJ, Iannaccone ST. Function changes in spinal muscular atrophy II and III. The DCN/SMA Group. Neurology. 1996;47(4):973-6.
- Saffari A, Kölker S, Hoffmann GF, Weiler M, Ziegler A. Novel challenges in spinal muscular atrophy – How to screen and whom to treat? Annals of clinical and translational neurology.0(0).
- Scoto M, Finkel RS, Mercuri E, Muntoni F. Therapeutic approaches for spinal muscular atrophy (SMA). Gene therapy. 2017;24(9):514-9.
- Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlf's EM, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. European journal of human genetics : EJHG. 2012;20(1):27-32.
- Swoboda KJ, De Vivo DC, Bertini E, Hwu W, Crawford TO, Foster R, et al. Nusinersen in infants who initiate treatment a nusinersen in a presymptomatic stage of spinal muscular atrophy (SMA): Interim efficacy and safety results from the phase 2 NURTURE study. Oral presentation at the World Muscle Society Congress in Mendoza, Argentinien, Oct. 6 2018
- Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, McNaught TP, Wride MC, Reyna SP, et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. Annals of neurology. 2005;57(5):704-12.
- Verhaart IEC, Robertson A, Leary R, McMacken G, König K, Kirschner J, et al. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. Journal of neurology. 2017;264(7):1465-73.
- Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. Orphanet journal of rare diseases. 2017;12(1):124.
- Vidal-Folch N, Gavrilov D, Raymond K, Rinaldo P, Tortorelli S, Matern D, et al. Multiplex Droplet Digital PCR Method Applicable to Newborn Screening, Carrier Status, and Assessment of Spinal Muscular Atrophy. Clin Chem. 2018;64(12):1753-61.



**A-8.1.4 Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes**

# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie**

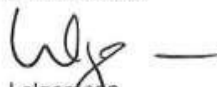
Vom 13. Dezember 2018

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 13. Dezember 2018 in Delegation für das Plenum gemäß Beschlussfassung vom 22. November 2018 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA (siehe Anlage) die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zum „Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie“ durchführen.

Berlin, den 13. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Methodenbewertung  
Die Vorsitzende

  
Lelgemann

# Konkretisierung



## des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Vom 13. Dezember 2018

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 13. Dezember 2018 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie nach § 26 SGB V gemäß §§ 139b Abs. 1 S. 1 i.V.m. 139a Abs. 3 SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert:

### I. Auftragsgegenstand und -umfang

Zur Nutzenbewertung soll das IQWiG gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes zur Anwendung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie (SMA-Screening) zu folgenden Fragestellungen durchführen:

- Hat das SMA-Screening unter Verwendung von Trockenblut der Filterpapierkarte einen Nutzen und ggf. Schaden hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität und Lebensqualität)?

Dabei ist insbesondere zu prüfen:

- Kann im Vergleich zum jetzigen klinischen Vorgehen durch die Vorverlegung der Diagnosestellung und Behandlung ein besseres Überleben für Kinder mit Spinaler Muskelatrophie erreicht werden?
- Kann durch ein SMA-Screening eine gesundheitliche Gefährdung bei Kindern mit Spinaler Muskelatrophie verhindert werden?
- Welche diagnostischen Testverfahren sind für ein Screening geeignet (z.B. Cut-off-Werte, Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert)? Wenn Testkombinationen verwendet werden, wie und in welcher Reihenfolge sollten sie eingesetzt werden?

Die Bewertung hat unter Beachtung des 2. Kapitels § 13 Absatz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) zu erfolgen.

Die beim G-BA im Zusammenhang mit der Ankündigung des Bewertungsverfahrens eingegangenen Einschätzungen sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen.

Die Arbeitsergebnisse sollen eine Grundlage für die Bewertung des G-BA bilden, ob die Methode für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten insbesondere unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist.

Ergebnisse oder Teilergebnisse der Auftragsbearbeitung sind innerhalb einer angemessenen Frist vor einer Veröffentlichung durch das IQWiG dem G-BA zuzuleiten.

Falls bei der Literaturrecherche zum Nutzen auch relevante Studien identifiziert werden, die sich mit Fragen der Wirtschaftlichkeit der Methode beschäftigen, sollen diese Studien dem G-BA ebenfalls zur weiteren Bewertung übermittelt werden.

## II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das IQWiG gemäß 1. Kapitel § 16d VerfO verpflichtet

- a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

## III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem IQWiG folgende Unterlagen zugeleitet:

- Antrag der Patientenvertretung vom 27. August 2018
- Beschluss zur Annahme des Antrags auf Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Spinale Muskelatrophie durch den G-BA vom 22. November 2018
- Beschluss zur Beauftragung des IQWiG vom 13. Dezember 2018
- Fragebogen zur strukturierten Einholung von Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens
- Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens.

## IV. Abgabetermin

Die Abgabe der Auftragsergebnisse an den G-BA soll bis

**I. Quartal 2020 (Februar 2020)**

erfolgen.

Es werden vorläufig weiterhin folgende Zeitpunkte für die Fertigstellung bzw. Vorlage von Teilergebnissen der Auftragsbearbeitung - definiert im Methodenpapier des IQWiG - vereinbart:

- I. Quartal 2019 (Februar 2019): Berichtsplan
- IV. Quartal 2019 (Oktober 2019): Vorbericht.

**A-8.2 Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung eines Neugeborenen Screenings auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie**

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung eines Neugeborenen Screenings auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (Auftrag S18-02, Version 1.0, Stand: 27.02.2020) ist in der Anlage 1 dargestellt.

**A-8.3 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V**



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

Dr. Josephine Tautz  
Ministerialrätin  
Leiterin des Referates 213  
"Gemeinsamer Bundesausschuss,  
Strukturierte Behandlungsprogramme  
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in  
der GKV"

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin  
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin  
TEL +49 (0)30 18 441-4514  
FAX +49 (0)30 18 441-3788  
E-MAIL 213@bmg.bund.de  
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

vorab per Fax: 030 - 275838105

Berlin, 25. Februar 2021  
AZ 213-21432-26

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 17. Dezember 2020  
hier: Änderung der Kinder-Richtlinie:  
Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. a. Beschluss vom 17. Dezember 2020 über eine  
Änderung der Kinder-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

## **B Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA**

### **B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen**

Der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) hat in seiner Sitzung am 8. Oktober 2020 Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO für diese Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Bundesärztekammer (gemäß § 91 Absatz 5 SGB V)
- Bundeszahnärztekammer (gemäß § 91 Absatz 5 SGB V)
- Bundesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (gemäß § 91 Absatz 5a SGB V)
- jeweils einschlägige in der AWMF organisierte Fachgesellschaften (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V)
- jeweils einschlägige nicht in der AWMF organisierte Fachgesellschaften aus der Liste nach 1. Kapitel 9 Absatz 5 VerfO (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V)
- maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V)
- jeweils betroffene Medizinproduktehersteller (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V)
- Gendiagnostik-Kommission (Gelegenheit zur Abgabe einer vorläufigen, schriftlichen Stellungnahme).

### **B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens**

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 8. Oktober 2020 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Absatz 5, § 91 Absatz 5a, § 92 Absatz 7d SGB V sowie § 16 Absatz 2 Gendiagnostikgesetz. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 8. Oktober 2020 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von 3 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

### **B-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer**

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist und
- dass u. a. dann von einer Anhörung abgesehen werden kann, wenn ein Stellungnahmeberechtigter auf sein Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet und der zuständige Unterausschuss keine Fragen zur schriftlichen Stellungnahme hat.

**B-4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen**

**B-4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde**

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
<b>Stellungnahmeberechtigte gemäß § 91 Absatz 5 SGB V</b>		
Bundesärztekammer	29.10.2020	Mitteilung, dass auf die Abgabe einer Stellungnahme verzichtet wird.
Bundeszahnärztekammer	29.10.2020	Mitteilung, dass die Bundeszahnärztekammer keine Stellungnahme abgibt, da die zahnärztliche Berufsausübung von den geplanten Änderungen nicht betroffen ist.
<b>Stellungnahmeberechtigte gemäß § 91 Absatz 5a SGB V</b>		
Bundesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit	26.10.2020	Mitteilung, dass auf die Abgabe einer Stellungnahme verzichtet wird.
<b>Jeweils einschlägige in der AWMF organisierte Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V</b>		
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik	22.10.2020	
Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin	28.10.2020	
Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Neurologie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Neurologische Rehabilitation		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Deutsche Gesellschaft für Neuromodulation		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Neurowissenschaftliche Begutachtung		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin	29.10.2020	
Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin	23.10.2020	
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Gesellschaft für Neuropädiatrie	29.10.2020	
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
<b>Zusätzlich von der Geschäftsstelle der AWMF ausgewählte einschlägige in der AWMF organisierte Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V</b>		
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
<b>Jeweils einschlägige nicht in der AWMF organisierte Fachgesellschaften aus der Liste nach 1. Kapitel § 9 Absatz 5 Verfo (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V)</b>		
Arbeitsgemeinschaft für Gen-Diagnostik	29.10.2020	
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark und Blutstammzelltransplantation		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening	24.10.2020	



Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
<b>Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V</b>		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Bundesverband Gesundheits-IT		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Bundesverband Medizintechnologie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Verband CPM Therapie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Verband der Deutschen Dental-Industrie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Verband der Diagnostica-Industrie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
<b>betreffener Medizinproduktehersteller (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V)</b>		
PerkinElmer LAS GmbH		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
<b>Stellungnahme der Gendiagnostik-Kommission nach § 16 Abs. 2 Gendiagnostikgesetz</b>		
Gendiagnostik-Kommission	26.10.2020	Hinweise, keine Stellungnahme nach § 16 Abs. 2 GenDG
	29.01.2021	Stellungnahme nach § 16 Abs. 2 GenDG

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf „*Neugeborenen-screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie*“ sowie die Schreiben der Gendiagnostik-Kommission sind in der Anlage 3 dargestellt.

### **B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Den Stellungnehmern wurden die nachgenannten Unterlagen übermittelt.

## B-5.1 **Beschlussentwurf, Tragende Gründe, Auszüge aus der Kinder-RL: Kapitel I. Erweitertes Neugeborenen-Screening sowie Anlage 3 der Kinder-RL: Elterninformation zum erweiterten Neugeborenen-Screening**

### B-5.1.1 **Beschlussentwurf**

Stand: 08.10.2020



# **Beschlussentwurf**

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Neugeborenenenscreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie**

Vom TT. Monat 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am TT. Monat 2020 beschlossen, die Kinder-Richtlinie in der Fassung vom 18. Juni 2015 (BAnz AT 18.08.2016 B1), zuletzt geändert am TT. Monat 2020 (BAnz AT ...), wie folgt zu ändern:

- I. Die Richtlinie wird wie folgt geändert:
  1. In § 13 Absatz 1 Satz 1 und Absatz 2 werden jeweils die Wörter „Blut- und Immunsystems“ durch die Wörter „Blutsystems, Immunsystems und neuromuskulären Systems“ ersetzt.
  2. § 17 wird wie folgt geändert:
    - a. Dem Absatz 1 wird folgende Nummer 16 angefügt:  
„16. 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)“
    - b. Absatz 2 wird wie folgt geändert:
      - aa. Nach Satz 3 wird folgender Satz eingefügt:  
„Das Screening auf die Zielerkrankung Nummer 16 erfolgt mittels PCR zum Nachweis einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion.“
      - bb. In dem neuen Satz 5 wird das Wort „SCID-Screening“ durch die Wörter „SCID- und SMA-Screening“ ersetzt und werden die Wörter „als Messmethoden“ gestrichen.
      - cc. In dem neuen Satz 6 wird nach den Wörtern „Form von“ das Wort „geeigneten“ eingefügt.
  3. § 18 wird wie folgt geändert:
    - a. Absatz 2 Satz 1 wird wie folgt gefasst:  
„Zur zuverlässigen Diagnose ist bei einem ersten auffälligen Befund, der durch eine interne Validierungsuntersuchung aus der ersten Trockenblutkarte bestätigt wurde, eine zweite Laboruntersuchung anhand einer zweiten Trockenblutkarte durchzuführen.“
    - b. Absatz 3 Satz 1 und 2 werden wie folgt gefasst:  
„Abweichend von Absatz 2 ist für die Zielerkrankungen Sichelzellerkrankung und 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie gemäß § 17 Absatz 1 Nummer 15 und 16 keine zweite Laboruntersuchung anhand einer zweiten Trockenblutkarte, sondern lediglich eine interne Validierungsuntersuchung aus der ersten Trockenblutkarte durchzuführen. Ist diese Validierung ebenfalls auffällig, gilt das Screening als positiv und es ist eine dem Befund angemessene unverzügliche Abklärungsdiagnostik und gegebenenfalls Therapieeinleitung zu veranlassen.“

4. § 22 wird wie folgt geändert:
  - a. In Absatz 1 Satz 1 werden nach dem Wort „Sichelzellerkrankheit“ die Wörter „und 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie“ und nach der Angabe „Nummer 15“ die Angabe „und 16“ eingefügt.
  - b. In Absatz 1 Satz 4 und Absatz 5 Satz 4 werden jeweils nach dem Wort „immunologischen“ die Wörter „oder neuromuskulären“ eingefügt.
  
5. § 24 wird wie folgt geändert:
  - a. In Absatz 1 wird nach dem Wort „Kapillarelektrophorese“ das Wort „und“ durch ein Komma ersetzt und werden nach der Angabe „PCR“ die Wörter „sowie der PCR zum Nachweis einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion“ eingefügt.
  - b. In Absatz 2 Buchstabe b wird jeweils nach dem Wort „Kapillarelektrophoresen“ das Wort „und“ durch ein Komma und das Wort „der“ ersetzt und werden nach der Angabe „PCR“ die Wörter „sowie der PCR zum Nachweis einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion“ eingefügt.
  
6. In § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 2 werden nach dem Wort „immunologischen“ die Wörter „oder neuromuskulären“ eingefügt.
  
7. Anlage 3 wird wie folgt geändert:
  - a. Die Überschrift „Elterninformation zur Früherkennung von angeborenen Störungen des Stoffwechsels, des Hormon-, des Blut- und des Immunsystems bei Neugeborenen“ wird wie folgt gefasst:

„Elterninformation zur Früherkennung von angeborenen Störungen des Stoffwechsels, des Hormon-, des Blut-, des Immunsystems und des neuromuskulären Systems bei Neugeborenen“.
  - b. In dem Abschnitt nach der Überschrift „Auf welche Krankheiten wird untersucht?“ werden in Satz 1 nach dem Wort „Sichelzellerkrankheit“ ein Komma und die Wörter „Spinale Muskelatrophie (SMA)“ eingefügt.
  - c. Der Abschnitt nach der Überschrift „Können diese Krankheiten geheilt werden?“ wird wie folgt geändert:
    - aa. In Satz 1 werden nach dem Wort „endokrinen“ die Wörter „und neuromuskulären“ eingefügt.
    - bb. In Satz 3 wird das Wort „Einnahme“ durch das Wort „Verabreichung“ ersetzt.

*[Änderung unter Buchstabe d. unter Vorbehalt der Prüfung der GEKO gem. § 16 Abs. 2 GenDG]*

  - d. In dem Abschnitt „Seit dem Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes im Jahr 2010 werden von der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) beim Robert-Koch-Institut neu aufzunehmende Reihenuntersuchungen für genetisch bedingte Erkrankungen bewertet. Für die Reihenuntersuchungen auf Tyrosinämie Typ I, schwere kombinierte Immundefekte (SCID) und Sichelzellerkrankheit hat die GEKO die Einführung der Screenings befürwortet.“ werden die Wörter „Immundefekte (SCID) und Sichelzellerkrankheit“ durch die Wörter „Immundefekte (SCID), Sichelzellerkrankheit und Spinale Muskelatrophie (SMA)“ ersetzt.

- e. Nach dem Abschnitt „Verformung der roten Blutzellen (Sichelzellen) führt zu Blutarmut, einer erhöhten Zähflüssigkeit des Blutes und einer schlechteren Sauerstoffversorgung der Organe. Langfristig Organschädigung. Akute Komplikationen u. a. Hirninfarkt, Nierenversagen, Milzinfarkt, Blutvergiftung und Blutarmut. Behandlungsansatz umfasst Aufklärung und Anleitung zu Verhaltensmaßnahmen, Infektionsprophylaxe (z. B. Impfungen), Gabe von Hydroxycarbamid, ggf. Transfusionen und ggf. als weiterer Behandlungsansatz die Stammzelltransplantation. Unbehandelt kann es etwa ab dem 3. Lebensmonat zu Symptomen kommen (Häufigkeit ca. 1/3 950).“ wird folgender Abschnitt eingefügt:

„Spinale Muskelatrophie (SMA)

Mangel eines bestimmten Proteins (survival motor neuron (SMN) Protein) führt zu einer zunehmenden Muskelschwäche mit rückläufiger Entwicklung der Motorik und Einschränkung der Lungenfunktion. Die Therapie erfolgt medikamentös und symptomatisch (physiotherapeutisch, rehabilitativ, orthopädisch, psychologisch). Die ersten Krankheitssymptome bei Kindern mit infantiler SMA (der häufigsten und schwersten Ausprägung) treten bis zum 6. Lebensmonat auf. Unbehandelt versterben die betroffenen Kinder innerhalb von 1 bis 2 Jahren (Häufigkeit ca. 1/6 000 bis 1/11 000).“

- II. Die Änderungen treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft. Sie sind erst nach Ablauf von sechs Monaten ab ihrem Inkrafttreten anzuwenden. Bis zu diesem Zeitpunkt gilt die Richtlinie in ihrer vor dem Inkrafttreten dieses Beschlusses geltenden Fassung.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den TT. Monat 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

**B-5.1.2 Tragende Gründe**

Stand: 08.10.2020

# Tragende Gründe



## zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)

Vom TT. Monat 2020

### Inhalt

1.	Rechtsgrundlage .....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Medizinischer Hintergrund .....	2
2.2	Nutzenbewertung.....	5
2.2.1	Gegenstand der Nutzenbewertung .....	5
2.2.2	Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts.....	5
2.2.3	Bewertung der Ergebnisse zur Nutzenbewertung aus dem IQWiG-Abschlussberichts durch den G-BA.....	9
2.2.4	Durchführung einer Expertenanhörung .....	9
2.3	Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der Einführung eines SMA-Screenings .....	10
2.4	Machbarkeit und Ausgestaltung eines SMA-Screenings .....	11
2.5	Notwendigkeit für die Aufnahme der 5q-assoziierten SMA als 16. Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS).....	14
2.6	Evaluation.....	15
2.7	Wirtschaftlichkeit .....	16
2.8	Fazit für SMA-Screening.....	16
3.	Gesetzliche Stellungnahmeverfahren .....	16
3.1	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V sowie nach § 92 Abs. 7d SGB V .....	16
3.2	Stellungnahmeverfahren nach § 16 Abs. 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG).....	16
4.	Bürokratiekostenermittlung .....	16
5.	Verfahrensablauf .....	16
6.	Fazit .....	17
	Anlagen.....	19
Anlage I	IQWiG Abschlussbericht S18-02; Stand: 27.02.2020 .....	19
Anlage II	Dokumentation Expertenanhörung .....	19

Stand: 08.10.2020

## 1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 26 Absatz 2 i.V.m. §§ 25 Absatz 3, 135 Absatz 1 Satz 1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue Untersuchungsmethoden zur Früherkennung von Krankheiten daraufhin, ob das Vor- und Frühstadium dieser Krankheiten durch diagnostische Maßnahmen erfassbar ist, die Krankheitszeichen medizinisch-technisch genügend eindeutig zu erfassen sind, genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden sind, um die aufgefundenen Verdachtsfälle eindeutig zu diagnostizieren und zu behandeln sowie ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit eines Screenings nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Untersuchung zur Früherkennung von Krankheiten zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden darf.

Der Anlass des Verfahrens war der Antrag der Patientenvertretung nach § 140f SGB V vom 27. August 2018 auf Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Spinale Muskelatrophie (SMA).

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Beschluss wird das Screening auf 5q-assoziierte SMA bei Neugeborenen in das erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS) aufgenommen. Hierfür wurde festgestellt, dass die im Folgenden untersuchten Voraussetzungen für die Einführung eines Screenings auf SMA bei Neugeborenen gemäß § 26 Absatz 2 i.V.m. §§ 25 Absatz 3, 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V vorliegen.

Berücksichtigt wurden die Ergebnisse des Abschlussberichts (S18-02; siehe Anlage 1) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen ersten Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur, einer gesonderten Expertenanhörung (siehe Anlage 2) sowie die Auswertung der Stellungnahmen im Rahmen des gesetzlich vorgesehenen Stellungnahmeverfahrens.

### 2.1 Medizinischer Hintergrund<sup>1</sup>

Die SMA ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte neuromuskuläre Erkrankung mit einer Inzidenz zwischen 1:6.000 bis 1:11.000 in Neugeborenen<sup>2</sup>. Ursache für die Erkrankung ist ein Mangel an survival motor neuron (SMN) Protein. Für dieses SMN-Protein codiert das SMN1-Gen. Sind auf beiden Allelen des SMN1-Gens (homozygot) Deletionen zu finden, verursacht dies 5q-assoziierte SMA. Das benachbarte und sehr ähnliche Gen SMN2 produziert ebenfalls funktionierendes SMN-Protein, allerdings in geringerer Menge als das Gen SMN1. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Kopien des SMN2-Gens und dem Schweregrad

<sup>1</sup> Auf der Grundlage des IQWiG Abschlussbericht S18-02, Stand: 27.02.2020

<sup>2</sup> Müller-Felber et al. Journal of Neuromuscular Diseases 7 (2020) 109-117



Stand: 08.10.2020

der Erkrankung. Eine eindeutige Prognose des Krankheitsverlaufs lässt sich aus der Anzahl der SMN2-Kopien jedoch nicht ableiten, da eine erhebliche Überlappung zwischen den verschiedenen SMA-Typen und der SMN2-Kopienzahl besteht (siehe Tabelle 1). Mögliche Ausnahmen sind Patienten mit 5 und mehr SMN2-Kopien, welche mit hoher Sicherheit einen sehr milden Phänotyp aufweisen, sowie mit 1 SMN2-Kopie, welche meist schon zum Zeitpunkt der Geburt schwerste Einschränkungen zeigen. Beide Konstellationen spielen allerdings aufgrund ihrer extremen Seltenheit in der Screeningpopulation keine Rolle.

In den meisten Fällen (ca. 95 %) tritt die Erkrankung in der homozygoten Form auf. Etwa 5 % der Patientinnen und Patienten weisen dagegen eine andere Auffälligkeit auf (heterozygote Deletion und Punktmutation auf dem vorhandenen SMN1-Gen). In der Literatur werden wenig trennscharf 4 Typen unterschieden (siehe Tabelle 1). Typische Symptome einer 5q-assoziierten SMA sind aufgrund der irreversiblen Schädigung der Motoneurone Muskelschwäche, eine motorisch rückläufige Entwicklung und je nach Typ teils schwerwiegende Einschränkungen der Lungenfunktion. SMA Typ I ist der häufigste Typ, der etwa 50 % der Patienten ausmacht.<sup>3</sup> Aus der Tabelle 1 geht hervor, dass Kinder mit SMA Typ I ohne Therapie eine Lebenserwartung von 1-2 Jahren haben. Dies ist begründet in den irreversiblen Schädigungen der Motoneuronen, die im Zeitraum bis zur Diagnose des Krankheitsbildes entstehen.

Tabelle 1: Zusammenfassende Darstellung der SMA Typenbeschreibung

Typbezeichnung (original)	SMA 0 <sup>3</sup>	SMA I	SMA II	SMA III	SMA IV
	Infantile SMA			Sonstige vererbte SMA	
Typbezeichnung (neu) <sup>4</sup>	Nonsitters (können nicht allein sitzen)		Sitters (können allein sitzen)	Sitters/Walkers	Walkers (können alleine gehen)
SMN2-Gen Kopienzahl <sup>4</sup>	1 Kopie	7 % -1 Kopie 73 % - 2 Kopien 20 % - 3 Kopien	<1 % -1 Kopie 16 % - 2 Kopien 78 % - 3 Kopien 5 % - 4 Kopien	5 % -2 Kopien 49 % -3 Kopien 44 % -4 Kopien 2 % ->4 Kopien	4 % -2 Kopien 4 % -3 Kopien 81 % - 4 Kopien 11 % ->4 Kopien
Krankheitsbeginn <sup>5</sup>	Bis zum 6. Lebensmonat		> 6. Lebensmonat	≤ 3 Jahre	> 20 Jahre
Durchschnittlicher Zeitraum (Monate) zwischen Symptombeginn und Diagnose <sup>6</sup>	3,6		14,3	43,6	k.A.*

<sup>3</sup> Czibere et al. European Journal of Human Genetics Jul 30, 2019

<sup>4</sup> Wirth et al. Annual Reviews Jan 24, 2020

<sup>5</sup> Calucho, 2018

<sup>6</sup> Auf der Grundlage des IQWiG Abschlussbericht S18-02, Stand: 27.02.2020

Stand: 08.10.2020

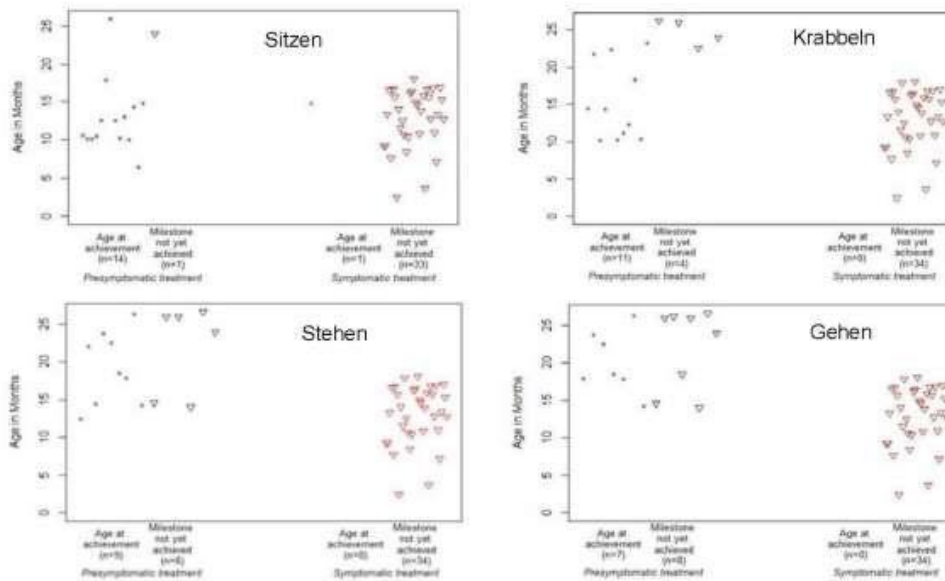
Lebensdauer (ohne Therapie in Jahren)	k.a.	1-2	10-40	>40	Normale Lebens- erwartung
---	------	-----	-------	-----	---------------------------------

\*k.A. keine Angabe

Die medikamentöse Therapie der 5q-assoziierten SMA umfasst derzeit zwei alternative Therapieansätze, die gentherapeutische Einbringung des SMN1-Gens sowie die SMN2-Modifikation. Durch die SMN2-Genmodifikation wird der vom SMN2-Gen codierte, funktionelle SMN-Proteinanteil erhöht. Diesen Ansatz verfolgt das in Deutschland seit 2017 zugelassene Arzneimittel Nusinersen. Dieses Medikament wird intrathekal durch eine Punktion des Nervenwasserraumes (Lumbalkanalpunktion) verabreicht. Im Mai 2020 wurde die SMN1-Genersatztherapie Zolgensma (Wirkstoff: onasemnogene abeparvovec) von der Europäischen Kommission nach Empfehlung der European Medicines Agency (EMA) zugelassen und kann nun auch in Deutschland für die Therapie eingesetzt werden.

Die Gesamttherapie ist multidisziplinär und umfasst neben der medikamentösen Therapie rehabilitative, orthopädische und psychologische Maßnahmen sowie Maßnahmen zum Muskelerhalt, Unterstützung der Atmung und der Ernährung.

Anhand der aktuellen Studienlage zeigen die Ergebnisse zum therapeutischen Verlauf, dass präsymptomatisch behandelte Kinder im Vergleich zu frühsymptomatisch behandelten Kindern einzelne motorische Meilensteine wesentlich häufiger erreichen (siehe Abbildung 1).



Stand: 08.10.2020

Abbildung 1. Darstellung der Ergebnisse der motorischen Meilensteine Sitzen, Krabbeln, Gehen und Stehen nach HINE-2 (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn) aus dem IQWiG Abschlussbericht<sup>7</sup>

## 2.2 Nutzenbewertung

### 2.2.1 Gegenstand der Nutzenbewertung

Die vorliegende Nutzenbewertung hatte zum Ziel, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ein Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte SMA in Kombination mit einer Vorverlegung der Diagnosestellung und Behandlung mit keinem Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte SMA zu vergleichen.

### 2.2.2 Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts<sup>8</sup>

Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette konnten nicht identifiziert werden. Daher erfolgte eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette – zum einen anhand von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn (Abschnitt 4.3), zum anderen anhand von Studien zur diagnostischen Güte (Abschnitt 4.4).

Es wurde 1 Studie mit Daten zum Vergleich eines früh- versus einen spätsymptomatischen Therapiebeginn herangezogen (ENDEAR). Es handelt sich hierbei um 1 RCT zum Vergleich einer Nusinersenbehandlung versus eine Scheinbehandlung bei Kindern mit infantiler 5q-assoziierte SMA. Die Subgruppe mit einer Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen zwischen Symptombeginn und Studieneinschluss wurde für die Prüflintervention eines frühsymptomatischen Therapiebeginns herangezogen, die Subgruppe mit einer Krankheitsdauer  $> 12$  Wochen für die Vergleichsintervention eines spätsymptomatischen Therapiebeginns. Die Subgruppe mit frühsymptomatischem Therapiebeginn umfasste insgesamt 52 Kinder (Nusinersen  $n = 34$  versus Scheinbehandlung  $n = 18$ ), die Subgruppe mit spätsymptomatischem Therapiebeginn 69 Kinder (Nusinersen  $n = 46$  versus Scheinbehandlung  $n = 23$ ). Während sich die Kinder hinsichtlich des Altersmedians bei Symptombeginn kaum unterschieden, lag das mittlere Alter bei der 1. Dosis in der Subgruppe frühsymptomatischer Therapiebeginn bei 16 (Spanne: 7 bis 34) Wochen in der Nusinersengruppe versus 19 (4 bis 33) Wochen in der Scheinbehandlungsgruppe. In der Subgruppe mit spätsymptomatischem Therapiebeginn lag das Alter bei 28 (18 bis 35) versus 30 (20 bis 37) Wochen.

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend als niedrig eingestuft.

Es wurde 1 retrospektive vergleichende Studie mit Daten zum Vergleich eines prä- versus einen frühsymptomatischen Therapiebeginn mit Nusinersen herangezogen (Teil aus NURTURE + Teil aus ENDEAR = Biogen 2019). In die Studie gingen die Daten von 49 Kindern mit jeweils 2 SMN2-Kopien ein. 15 Kinder wurden präsymptomatisch im Rahmen der 1-armigen Studie NURTURE mit Nusinersen behandelt. 34 Kinder wurden frühsymptomatisch im Rahmen der Studie ENDEAR mit Nusinersen behandelt. Die Vergleichskollektive unterschieden sich im Hinblick auf das Vorliegen bzw. Nichtvorliegen von Symptomen bei Studienbeginn. Des Weiteren wiesen die Kollektive entsprechend den Einschlusskriterien der

<sup>7</sup> Auf der Grundlage des IQWiG Abschlussbericht S18-02, Stand: 27.02.2020

<sup>8</sup> IQWiG Abschlussbericht S18-02, Stand: 27.02.2020

Stand: 08.10.2020

zugrundeliegenden Studien NURTURE und ENDEAR bei Studieneinschluss ein unterschiedliches Alter auf. Kinder mit präsymptomatischem Therapiebeginn waren bei Studieneinschluss im Mittel 14 Wochen jünger und wurden im Mittel 15 Wochen früher behandelt als Kinder mit frühsymptomatischem Therapiebeginn. Um die Ergebnisse beider Teilkollektive angemessen miteinander vergleichen zu können, wurden die Daten zeitlich am Lebensalter der Kinder verankert.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als hoch einzustufen. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wurde für alle berichteten Endpunkte als hoch und die qualitative Ergebnissicherheit für alle Endpunkte als sehr gering bewertet.

Stand: 08.10.2020

Tabelle 2. Matrix der patientenrelevanten Endpunkte<sup>9</sup>

Studie	Endpunkte										
	Mortalität / Morbidität		Morbidity						LQ		
	Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung	Gesamtlüberleben	Krankheitspezifisches Überleben	Erreichen motorischer Meilensteine	Entwicklungs- und Wachstumsstörungen	Krankenhausaufenthalte	Atemnot	Dauerhafte Beatmung	Schwerwiegende respiratorische Ereignisse	(Schwerwiegende) UEs	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
<b>Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn</b>											
ENDEAR	● <sup>a</sup>	● <sup>b</sup>	-	● <sup>c</sup>	○ <sup>d</sup>	○ <sup>e</sup>	○ <sup>f</sup>	● <sup>g</sup>	○ <sup>h</sup>	● <sup>i</sup>	-
<b>Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn</b>											
Biogen 2019	○	●	-	●	○	○	○	●	○	●	-

● Daten wurden berichtet und waren verwertbar.  
 ○ Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.  
 - Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben). / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.  
 a: kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Zeit bis Tod und dauerhafte Beatmung, die definiert war als Beatmung über ≥ 16 Stunden pro Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheotomie  
 b: Dieser Endpunkt wird als Teilkomponente des kombinierten Endpunkts Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung berücksichtigt und dargestellt. Die Daten für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer wurden (teilweise) nicht öffentlichen Unterlagen entnommen.  
 c: Die Daten für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer wurden (teilweise) nicht öffentlichen Unterlagen entnommen. Für die berichtsrelevanten Subgruppen lagen Ergebnisse zu den Instrumenten CHOP und HINE-2 in Form von Responderanalysen sowie der Veränderung der Scores im Vergleich zu Baseline und Ergebnisse des Interaktionstests vor. Ergebnisse zum HINE-2 in Form von Responderanalysen wurden berücksichtigt und dargestellt.  
 d: Berichtet wurde der Endpunkt in Form der Operationalisierungen HINE-1 und HINE-3. Es waren keine verwertbaren Daten für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer verfügbar.  
 e: Für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer lagen lediglich p-Werte zum Interaktionstest vor. Die Ergebnisse waren auch aufgrund der fehlenden patientenbasierten Auswertung nicht interpretierbar und wurden daher nicht herangezogen.  
 f: Atemnot wurde im Rahmen der Studie als UE (Preferred Term) erfasst. Für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer lagen keine Daten vor.  
 g: Dieser Endpunkt wird als Teilkomponente des kombinierten Endpunkts Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung berücksichtigt und dargestellt. Die Daten für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer wurden (teilweise) nicht öffentlichen Unterlagen entnommen.  
 h: Der Endpunkt umfasst alle UEs, die während des Studienzeitraums in die Systemorganklasse (SOC) der Erkrankungen der Atemwege, des Brusttraums und Mediastinums als primäre SOC oder sekundäre SOC und als schwerwiegend eingestuft wurden. Seltene Ereignisse in den SOC's Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Untersuchungen wurden (falls vorhanden) nicht berücksichtigt. Für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer lagen lediglich p-Werte zum Interaktionstest vor. Die Ergebnisse waren auch aufgrund der fehlenden patientenbasierten Auswertung nicht interpretierbar und wurden daher nicht herangezogen.  
 i: Hierunter fallen SUEs, schwere UEs sowie Abbrüche wegen UEs. Die Daten für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer wurden (teilweise) nicht öffentlichen Unterlagen entnommen.  
 j: Ergebnisse zum Endpunkt nicht angefragt  
 CHOP: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; HINE-1: HINE – Subscale 1; HINE-2: HINE – Subscale 2; HINE-3: HINE – Subscale 3; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das IQWiG fasst die Beleglage wie folgt zusammen:

Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette konnten nicht identifiziert werden.

Zu dem Vergleich eines früh- versus einen spätsymptomatischen Therapiebeginn lagen Daten vor. Für den kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung sowie für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine zeigt sich jeweils ein Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte in Bezug auf den Therapiebeginn bei symptomatischen Kindern.

<sup>9</sup> IQWiG Abschlussbericht S18-02, Stand: 27.02.2020 S. 12

Stand: 08.10.2020

Bezüglich beider Endpunkte profitieren Kinder mehr von einem frühsymptomatischen als von einem spätsymptomatischen Therapiebeginn.

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UEs und Therapieabbrüche wegen UEs ergibt sich kein Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte in Bezug auf den Therapiebeginn bei symptomatischen Kindern mit infantiler SMA. Für andere Endpunkte lagen keine oder keine verwertbaren Daten vor.

Zu dem Vergleich prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn lagen Daten vor. Es zeigt sich ein dramatischer Unterschied für den Endpunkt ‚Erreichen motorischer Meilensteine‘ und somit ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen eines präsymptomatischen Therapiebeginns im Vergleich zu einem frühsymptomatischen Therapiebeginn.

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UEs, Therapieabbrüche wegen UEs und Rückenschmerzen (als SUE und schweres UE) lag kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden eines präsymptomatischen gegenüber einem frühsymptomatischen Therapiebeginn vor. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, dauerhafte Beatmung sowie Therapieabbrüche wegen UEs und Rückenschmerzen (als SUE und schweres UE) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse der nachfolgend dargestellten Studien zur diagnostischen Güte deuten darauf hin, dass die untersuchten Testverfahren für ein Screening bei Neugeborenen auf 5q-assoziierte SMA geeignet sind. Daten zur Anzahl falsch-negativer Ergebnisse liegen nicht vor. Weitere Ausführungen zur Testgüte sind im Abschnitt 2.4 dargestellt.

Das derzeit laufende deutsche Pilotprojekt, veröffentlicht in Czibere et al. 2019, führte für die Bestimmung der homozygoten SMN1-Gendeletion eine quantitative Polymerase-Kettenreaktion (qPCR) durch. Die SMN1-Genkopie wurde als vorhanden angesehen, wenn ein Produkt vor dem 36. PCR-Zyklus nachgewiesen wurde. Wird kein Produkt in dem PCR-Verfahren detektiert, verbunden mit einem Nachweis der internen Kontrolle, wurde der Screeningbefund als positiv gewertet, d. h. beim Neugeborenen lag ein Verdacht auf eine homozygote Deletion im SMN1-Gen vor. Um eine fehlerhafte Blutprobe auszuschließen, erfolgte die interne Validierung mittels 2. Stanzling aus derselben Trockenblutkarte. Als Konfirmationsdiagnostik wurde jeder positive Screeningbefund mittels Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) aus frischem Vollblut in einem unabhängigen zweiten Labor im Hinblick auf eine homozygote SMN1-Gendeletion untersucht sowie die jeweilige Anzahl an SMN2-Kopien bestimmt.

In der prospektiven diagnostischen Kohortenstudie Chien et al. 2017 wurde Filterkartenblut von 120.267 Neugeborenen untersucht. Mittels Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (rt-PCR) wurde das Fehlen von SMN1 nachgewiesen. Bei unzureichender Desoxyribonukleinsäure (DNA) Qualität wurde der Test wiederholt. Bei einem positiven Testergebnis wurde dasselbe Probenmaterial mit einer nachgeschalteten digitalen Tröpfchen-Polymerase-Kettenreaktion (ddPCR) zur Absicherung und Bestimmung der Anzahl der SMN2-Kopien untersucht. Auf Basis dieses 2-stufigen Screeningtests wurden abschließend positive Befunde ermittelt. Wie auch im deutschen Pilotprojekt wurden positive Screeningbefunde mittels MLPA aus frischem Vollblut im Hinblick auf eine homozygote SMN1-Gendeletion untersucht und die jeweilige Anzahl von SMN2-Genkopien bestimmt.

In der prospektiven diagnostischen Kohortenstudie Kraszewski 2018 werden Ergebnisse aus einem Neugeborenen-Screening-Programm im Bundesstaat New York berichtet. Dazu wurde Filterkartenblut von 3826 Neugeborenen im Zeitraum Januar 2016 bis Januar 2017 im Hinblick

Stand: 08.10.2020

auf einen Nachweis einer homozygoten Deletion des Exons 7 von SMN1 untersucht. Mittels qPCR wurde die relative Durchschnittsmenge der SMN1-Exon-7-Kopien bestimmt. Neugeborene, deren Proben einen vorher festgelegten cut-off-Wert aufwiesen, wurden als testnegativ eingestuft. Bei Proben unter diesem cut-off-Wert und Proben, die den Qualitätsanforderungen nicht genügten, wurde ein neues Stück Filterkartenblut ausgestanzt und erneut getestet. Abschließend testpositive Befunde wurden klinisch untersucht und in einem externen Labor das Screeningergebnis bestätigt sowie die Anzahl von SMN2-Kopien bestimmt.

Insgesamt wird anhand der Zusammenführung der verfügbaren Ergebnisse zum Therapiebeginn sowie zur diagnostischen Güte mittels Linked-Evidence-Ansatz ein Hinweis für einen Nutzen des Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte SMA im Vergleich zu keinem Neugeborenen-Screening abgeleitet.

Die verfügbaren Daten erlauben keine Schlüsse, ob durch das Screening identifizierte Kinder mit spätem Krankheitsbeginn der SMA (d. h. Symptombeginn erst nach Jahren) bereits von einem präsymptomatischen Therapiebeginn und somit vom Screening profitieren würden. Dies betrifft vor allem die Neugeborenen, die einen positiven Screeningbefund auf SMN1-Gendeletion erhalten haben und in der Abklärungsdiagnostik  $\geq 4$  SMN2-Genkopien ermittelt wurden.

### **2.2.3 Bewertung der Ergebnisse zur Nutzenbewertung aus dem IQWiG-Abschlussberichts durch den G-BA**

Der G-BA schließt sich dem Fazit des IQWiG zur Nutzenbewertung an. Zusammenfassend ergibt sich ein Hinweis für einen Nutzen des Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte SMA im Vergleich zu keinem Screening. Dieses Ergebnis beruht auf Daten zur prä-, früh- und spätsymptomatischen Arzneimittelbehandlung von Kindern mit diagnostizierter SMA und prognostizierter oder bestätigter infantiler Form. Den herangezogenen Daten zufolge werden bessere Therapieergebnisse erzielt, je früher die Therapie einsetzt.

Aus dem Bericht geht hervor, dass geeignete diagnostische Testverfahren existieren, Neugeborene mit SMA zu identifizieren (siehe Abschnitt 2.4).

Die Ergebnisse der Nutzenbewertung werden als eine Grundlage für die Beratungen zur Ausgestaltung eines SMA-Screenings herangezogen.

### **2.2.4 Durchführung einer Expertenanhörung**

Die Beratungen wurden mit dem IQWiG-Vorbericht aufgenommen. Aus diesem ging hervor, dass sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte SMA im Vergleich zu keinem Screening ergibt. Zu diesem Zeitpunkt erlaubten die verfügbaren Daten jedoch keine Schlüsse darauf, ob durch das Screening identifizierte Kinder mit SMA bereits von einem präsymptomatischen Therapiebeginn profitieren würden. Dies gilt insbesondere für diejenigen Kinder mit späterem Krankheitsbeginn.

Aufgrund der Beratung zu den Ergebnissen des Vorberichts wurde externer Sachverstand hinzugezogen. Des Weiteren wurden Fragen zur Machbarkeit und einer möglichen Ausgestaltung eines Screenings insbesondere zum geeigneten Laborverfahren und Screening-Algorithmus und dem Umgang mit einem positiven Screeningbefund bei

Stand: 08.10.2020

Neugeborenen, bei denen voraussichtlich ein späterer Krankheitsbeginn erwartbar ist und möglichen Therapieoptionen gestellt.

Die Expertenanhörung fand mit zwei Sachverständigen statt, die von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke und der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening vorgeschlagen wurden. In Vorbereitung auf die Anhörung wurden den Sachverständigen die Fragen übersandt. Die Anhörung ist in der Anlage 2 der Tragenden Gründe dokumentiert.

### 2.3 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der Einführung eines SMA-Screenings

Wie auch im Abschnitt 2.2.2 dargestellt, zeigen die Ergebnisse der Nutzenbewertung des IQWiG für den kombinierten Endpunkt Zeit bis zum Tod oder dauerhafte Beatmung sowie für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine Vorteile für Kinder mit einem frühsymptomatischen Therapiebeginn mit Nusinersen. Der Vergleich prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn mit Nusinersen zeigt bei erkrankten Kindern (mit 2 SMN2-Kopien) einen dramatischen Unterschied für den Endpunkt ‚Erreichen motorischer Meilensteine‘.

Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) Erkrankung tritt mit einer Inzidenz zwischen 1:6.000 bis 1:11.000 in Neugeborenen<sup>10</sup> selten auf.

Die relative Häufigkeit des infantilen, schwer verlaufenden SMA Typ 1 wird an der Gesamtinzidenz mit 60%<sup>11</sup> beziffert. Fast alle Neugeborene mit infantiler SMA sind bei Geburt zunächst asymptomatisch. Erst nach einigen Wochen oder Monaten entwickeln diese Kinder erste Symptome, die je nach Schweregrad der Erkrankung unterschiedlich stark ausgeprägt sind. Dem voraus geht eine irreversible Degeneration der Motoneurone. Aus der Expertenanhörung wurde deutlich, dass es bei pädiatrischen Patienten, die aufgrund einer positiven Familienanamnese vor Symptombeginn diagnostiziert und seriell neurophysiologisch untersucht wurden, innerhalb der ersten Lebenswochen zu einem Abfall des compound muscle action potentials (CMAPs) auf unter 10 % des Normwerts kommt. Die Basisdaten der NeuroNext Studie<sup>12</sup> zeigen, dass die CMAPs der Kinder mit 2 SMN2-Kopien weniger als 10 % des Normalwerts betragen, die Zahl der irreversibel untergegangenen Motoneurone somit bereits bei über 90 % liegt.

Da untergegangene Motoneurone nur in einem sehr begrenzten Maß regenerierbar sind, ist therapeutisches Ziel einen weiteren Untergang dieser zu verhindern (vgl. Anlage 2 Expertenanhörung). Anhand der aktuellen Studienlage zeigen die therapeutischen Ergebnisse zum Verlauf, dass präsymptomatisch behandelte Kinder im Vergleich zu frühsymptomatisch behandelten Kindern einzelne motorische Meilensteine wesentlich häufiger erreichen (vgl. Abb. 1).

Ziel eines Neugeborenen-Screenings auf SMA ist die frühere Identifikation und Behandlung von Kindern, um die frühe Morbidität und Mortalität (vgl. Ergebnisse zu patientenrelevanten

10 Müller-Felber et al. Journal of Neuromuscular Diseases 7 (2020) 109-117

11 Vill et al. 2017 (Antrag der Patientenvertretung)

12 Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. Annals of clinical and translational neurology. 2016;3(2):132-45



Stand: 08.10.2020

Endpunkten im Abschlussbericht S18-02 S. 13 ff.) von Säuglingen und Kleinkindern mit unerkannter SMA zu reduzieren.

Das frühe Screening im Neugeborenenalter würde dazu führen, dass die Kinder präsymptomatisch diagnostiziert werden können und somit der Zeitraum bis zur Diagnose sowie zum Therapiebeginn extrem verkürzt wird (vgl. Tabelle 1).

Zusammenfassend wird ein Neugeborenen-Screening auf SMA als medizinisch notwendig erachtet. Noch vor dem Untergang einer relevanten Anzahl von Motoneuronen soll damit der frühestmögliche Diagnosezeitpunkt erreicht werden. Mit molekulargenetischen Tests können erkrankte Kinder zuverlässig meist noch vor den ersten Symptomen identifiziert und eine Therapie eingeleitet werden.

#### 2.4 Machbarkeit und Ausgestaltung eines SMA-Screenings

Das SMA-Screening beruht auf dem Nachweis der homozygoten SMN1-Gen-Deletion. Im IQWiG Abschlussbericht sind entsprechende Laborverfahren – basierend auf der Polymerase Kettenreaktion (PCR) – aus den einbezogenen Studien dargestellt (siehe dazu auch Abschnitt 2.2.2).<sup>13</sup> In der Kinder-RL des G-BA ist das Laborverfahren der PCR bereits etabliert. Der Nachweis einer homozygoten SMN1-Gendeletion kann in dieses Laborverfahren integriert werden.

In der Studie Chien 2017 wurden mittels eines 2-stufigen Verfahrens keine falsch-positiven Ergebnisse ermittelt. Sowohl der PPV als auch die Spezifität liegen bei 100 % (PPV 100; 95 %-KI: [64,6; 100]). In dem laufenden Pilotprojekt Czibere et al. 2019 wurden zu einem Datenschnitt nach eineinhalb Jahren ebenfalls keine falsch-positiven Befunde berichtet (PPV 100; 95 %-KI: [88,6; 100]). Gleiches wurde in der Studie Kraszewski et al. 2018 berichtet (PPV 100; 95 %-KI: [20,7; 100] bei 1 positiv getesteten Neugeborenen).

In der Zusammenschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Polymerase Kettenreaktion (PCR) ein geeignetes Testverfahren zur Bestimmung der homozygoten SMN1-Gendeletion ist. In den Studien wurden verschiedene PCR-Verfahren genutzt, die neben der homozygoten SMN1-Gendeletion auch den Trägerstatus oder die SMN2-Genkopienzahlen ermittelt haben. Für das Screening sollte wie z. B. im Pilotprojekt Czibere et al. 2019 ein PCR-Verfahren gewählt werden, das nur die homozygoten SMN1-Gendeletion nachweist. Es sollte kein Trägerstatus ermittelt werden. Auch ist es nicht erforderlich die SMN-2 Genkopienzahl zu bestimmen, wie z. B. in der Studie von Chien 2017 und Kraszewski et al. 2018. Das SMA-Screening ist auffällig, wenn eine homozygote SMN1-Gendeletion nachgewiesen wird. Die Bestimmung der SMN-2-Genkopienzahl erfolgt im Rahmen der Abklärungsdiagnostik. Im Weiteren wurde von den Experten auf die Frage zur Abklärungsdiagnostik (Verifizierung der SMN1-Gendeletion sowie die Bestimmung der SMN2-Genkopienzahl) einheitlich geantwortet, dass nach derzeitigem medizinischem Wissensstand z. B. das ‚multiplex ligation-dependent probe amplification‘ (MLPA)- Verfahren angewendet wird.

Für das SMA-Screening können Testverfahren in Form von CE- zertifizierten Medizinprodukten als auch sogenannte hausinterne Standardprozeduren („In-house SOPs“) zur Anwendung kommen. Die Anwendung von hausinternen Standardprozeduren als Messverfahren setzt voraus, dass diese einer Qualitätssicherung in Form von geeigneten Ringversuchen unterliegen. Bislang werden Ringversuche durchgeführt, die auch den Befund

<sup>13</sup> Grundlage des IQWiG Abschlussbericht S18-02, Stand: 27.02.2020, Tabelle 41 auf der Seite 91

Stand: 08.10.2020

einer heterozygoten Anlagenträgerschaft beinhalten. Für die Durchführung des Screenings werden jedoch nur homozygote Befunde erhoben.

Wie im Pilotprojekt Czibere et al. 2019 dargestellt, kann mit dem Laborverfahren PCR bereits anhand der ersten Trockenblutkarte (TBK) und einer entsprechenden internen Validierung aus derselben TBK zuverlässig zwischen auffälligem und unauffälligem (negativen) Screeningbefund unterschieden werden. Auffällige Befunde sind ausschließlich homozygote Deletionen im SMN1-Gen. Eine zweite Laboruntersuchung im Rahmen des Screenings anhand einer zweiten Blutprobe – wie sie i.d.R. für alle weiteren Zielerkrankungen bei auffälligem ersten Screening im ENS gemäß § 18 Absatz 2 der Kinder-RL durchgeführt werden muss – ist daher nicht erforderlich (vgl. Anlage 2 Expertenanhörung).

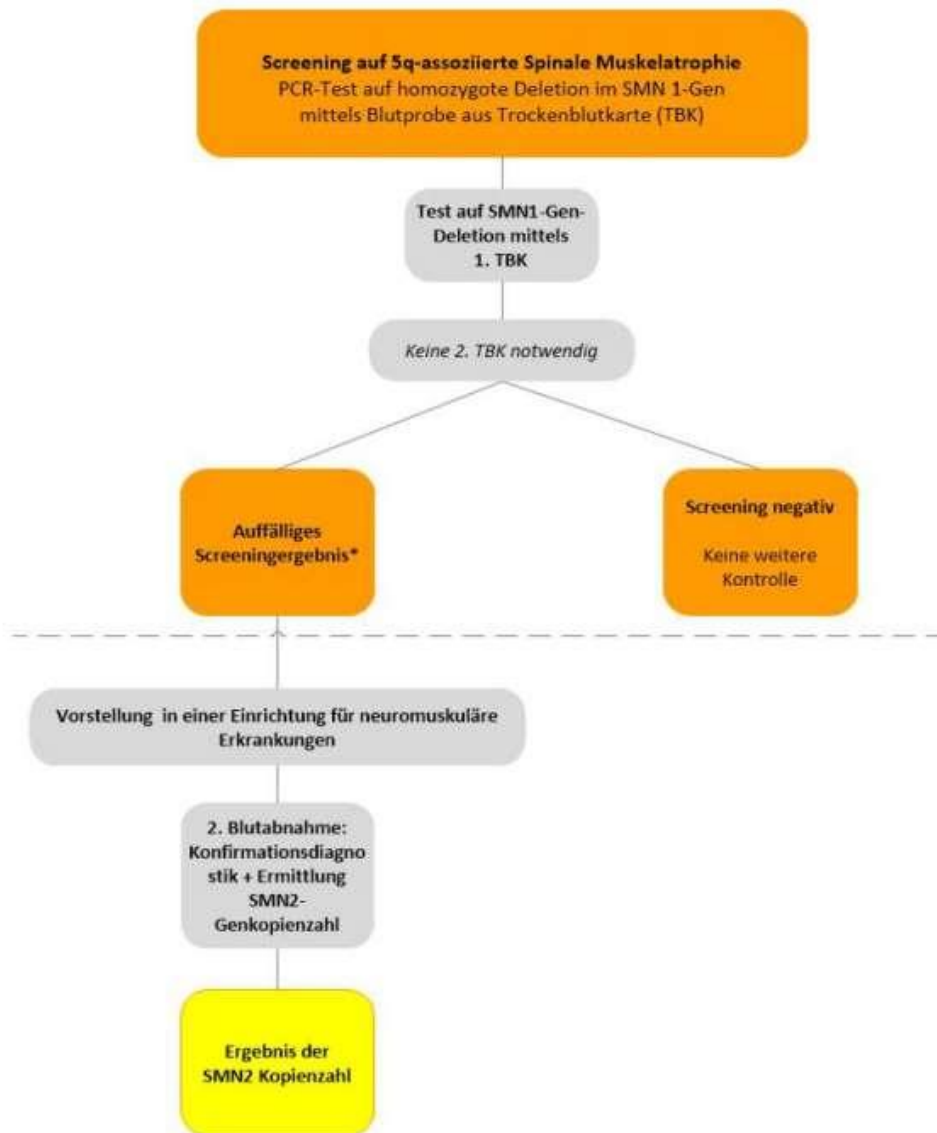
Dementsprechend kann auf eine zweite Blutabnahme beim Kind verzichtet und die Eltern können bei einem auffälligen Screeningbefund ihres Kindes direkt zur Abklärungsdiagnostik überwiesen werden. Dieses Vorgehen führt zu einer Zeitersparnis und somit auch zur Verkürzung der Verunsicherung der Eltern vom Zeitpunkt des Screeningbefunds bis zum Ergebnis der Abklärungsdiagnostik (vgl. Abbildung 2).

Ungefähr 4 % der Neugeborenen mit SMA werden als falsch negativ befundet, da sie eine Deletion auf einem Allel des SMN1-Gens und eine Punktmutation auf dem anderen Allel haben. Für diese Mutationen ist derzeit kein Hochdurchsatzlaborverfahren verfügbar.

Die Regelungen in § 20 der Kinder-RL zum Zeitpunkt der Probenentnahmen gelten uneingeschränkt für das Screening auf SMA.

In § 18 Absatz 2 erfolgte eine Klarstellung zu den etablierten Grundsätzen des Screening-Verfahrens. Nach einem ersten auffälligen Befund ist eine interne Validierung durchzuführen.

Stand: 08.10.2020



\* Homozygote Deletion im SMN 1-Gen

Abbildung 2. Darstellung des Screeningablaufs für die Zielerkrankung Spinale Muskelatrophie im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings. Das Screening endet mit der Übermittlung des auffälligen Befundes bzw. mit dem negativen Screeningergebnis.

In der zum Publikationszeitpunkt<sup>14</sup> noch laufenden deutschen Studie Czibere et al. 2019 konnte gezeigt werden, dass eine sichere, präsymptomatische Diagnose der SMA durchführbar ist. In der Auswertung der Filterkartenblutproben wurden in dieser Studie bislang

<sup>14</sup> IQWiG Abschlussbericht S18-02, Stand: 27.02.2020

Stand: 08.10.2020

30 Neugeborene mit SMA identifiziert. Das SMA-Screening kann mit Trockenblutkarten durchgeführt werden. Für das Erweiterte Neugeborenen-Screening gemäß Kinder-RL wird in der 36. bis 72. Lebensstunde Venen- oder Fersenblut gewonnen, auf Filterpapierkarten getropft und hinsichtlich anderer Zielerkrankungen untersucht. Die SMA soll als weitere Zielerkrankung im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings diagnostiziert werden. In der Abklärungsdiagnostik erfolgt die Ermittlung der SMN2-Genkopienzahl sowie die Verifizierung einer homozygoten SMN1-Deletion. In Abhängigkeit dieser Befunde wird auf der Basis der aktuellen medizinischen Erkenntnisse das weitere therapeutische Vorgehen gemeinsam mit den Eltern fachärztlich entschieden. Dies bezieht Entscheidungen zur medikamentösen Therapie, zu rehabilitativen, orthopädischen und psychologischen Maßnahmen sowie Maßnahmen zum Muskelerhalt, Unterstützung der Atmung und der Ernährung ein.

## 2.5 Notwendigkeit für die Aufnahme der 5q-assoziierten SMA als 16. Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS)

Insbesondere durch einen präsymptomatischen Behandlungsbeginn kann eine bessere Entwicklung hinsichtlich des Erreichens von motorischen Meilensteinen bei den Kindern mit SMA erreicht werden. Aufgrund der nachweislichen Gefahr des irreversiblen Untergangs der Motoneuronen bis zum Auftreten von ersten klinischen Symptomen und der Erkenntnis, dass bei bereits aufgetretener klinischer Symptomatik eine Therapie nur noch eingeschränkt erfolgreich ist, besteht die Notwendigkeit die SMA als 16. Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening aufzunehmen.

Die Regelungen zum Erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS) wurden durch den Beschluss des G-BA vom 16. Dezember 2010 an das Gendiagnostikgesetz angepasst.

Bei den bisherigen Zielerkrankungen des ENS handelt es sich um Stoffwechselfekte, endokrine, immunologische [nach Beschlussfassung zu SCD: und hämatologische] Störungen, die bei frühzeitiger Diagnose gut behandelt werden können. Der Erfolg des Screenings ist insbesondere abhängig von der Zuverlässigkeit der Befundergebnisse und der Schnelligkeit, mit der in Verdachtsfällen die Abklärungsdiagnostik durchgeführt und die therapeutischen Maßnahmen eingeleitet werden.

Bei dem Screening auf SMA handelt es sich um eine genetische Reihenuntersuchung, die den Regelungen des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) unterfällt (vgl. § 3 Nr. 1a i. V. m. § 9 GenDG). Die Regelungen zum ENS (§§ 13 ff. Kinder-RL) weichen – aufgrund des medizinisch notwendigen frühestmöglichen Behandlungsbeginn – teilweise von den Anforderungen des GenDG ab. Die Möglichkeit der Abweichung ist nur in begründeten Einzelfällen zulässig, wenn alle zumutbaren Möglichkeiten zur Einhaltung der Vorgaben ausgeschöpft wurden. Unbeschadet und in Kenntnis dessen ist es dennoch vorliegend geboten, das Screening auf SMA im Rahmen des ENS vorzunehmen.

Das Ergebnis der Abklärungsdiagnostik (vgl. Abbildung 2) nach auffälligem Screeningbefund soll frühestmöglich vorliegen, um die komplexen therapeutischen Maßnahmen einleiten zu können. Hierzu werden die bewährten Benachrichtigungsstrukturen des ENS verwendet. Dadurch soll die Durchführung der Abklärungsdiagnostik unverzüglich sichergestellt werden, um die sich daran anschließenden Maßnahmen – insbesondere die abschließende Diagnostik, die umfangreiche Aufklärung sowie die Erstellung eines umfangreichen multiprofessionellen Behandlungsplans (inkl. Impfplanung) zeitnah sicherzustellen.

14

Stand: 08.10.2020

Der frühestmöglichen Diagnose der SMA - soweit möglich in einer präsymptomatischen Phase - und den sich unmittelbar anschließenden Behandlungsstrategien im Neugeborenenalter wird eine hohe Relevanz zugeschrieben, da genau dadurch die Mortalität und Morbidität der SMA im Vergleich zu einer späteren Diagnosestellung entscheidend reduziert wird. Nach bisherigen Ergebnissen können Kinder mit schweren Formen der SMA, die ohne frühzeitige Therapieeinleitung nicht einmal das Sitzen als motorischen Meilenstein erlernen, sich durch eine präsymptomatische Therapie nahezu motorisch normal entwickeln.

Daher wird vorliegend das Screening auf SMA den Zielerkrankungen im Rahmen des ENS zugeordnet mit der Folge, dass in den Ausnahmefällen einer nicht-ärztlich geleiteten Geburt eine dem GenDG unterfallende Untersuchung nach den Vorgaben der §§ 13-28 Kinder-RL durchgeführt werden kann.

Mit Integration in das bestehende ENS als 16. Zielerkrankung wird zum frühestmöglichen Zeitpunkt ein Behandlungsbeginn ermöglicht. Das schließt sowohl die medikamentöse Therapie als auch eine erforderliche Vorbereitungsdauer für den Behandlungsbeginn nach Diagnosestellung ein. Dabei wird auf bereits in der Versorgung existierende Strukturen, wie akkreditierte Labore für die Screeningdiagnostik sowie flächendeckend wohnortnahe Kliniken, als auch spezialisierte neuromuskuläre Einrichtungen für die Abklärungsdiagnostik und Weiterbetreuung der Kinder und Eltern zurückgegriffen, wie im Expertengespräch überzeugend dargelegt wurde. Als seltene, schwere, neuromuskuläre Erkrankung erfordert die SMA für die Behandlung spezielles fachärztliches Wissen. Die bundesweit verteilten Kliniken mit neuromuskulärer fachärztlicher Expertise bieten eine multiprofessionelle und fachärztliche Versorgung für diese Patientengruppe.

Die Elterninformation für das ENS wird entsprechend angepasst, so dass die Aufklärung durch die durchführenden Leistungserbringer und die Einwilligung der Eltern für das Screening auf SMA im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings erfolgen kann. Screening auf Krankheiten ist immer mit Verunsicherung verbunden und führt zu Ängsten vor dem Ergebnis. Das ENS ist in der Bevölkerung akzeptiert. Das Screening wird bei fast 100 % aller Neugeborenen vorgenommen.

Daher wird mit dem gegenständlichen Beschluss das Screening auf SMA als 16. Zielerkrankung in das ENS im § 17 Absatz 1 Kinder-RL aufgenommen.

## 2.6 Evaluation

Die Erarbeitung eines Evaluationskonzeptes unter Berücksichtigung der aktualisierten Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG<sup>15</sup> schließt sich an die Einführung des Screenings auf SMA an. Eine Erstevaluation ist frühestens 3 Jahre und spätestens 5 Jahre nach Einführung geplant. Es wird davon ausgegangen, dass zu diesem Zeitpunkt ausreichend Daten für eine Auswertung vorliegen werden. Qualitätssichernde Daten sind gemäß § 26 Kinder-RL für das Screening zu erheben. Geplant ist die Beauftragung einer Forschungseinrichtung. In diesem Zusammenhang ist zu prüfen, ob eine Datennutzung des SMARtCARE-Registers ([www.smartcare.de](http://www.smartcare.de)) sowie weiterer anwendungsbegleitender Datenerhebungen ermöglicht werden kann.

---

<sup>15</sup> GEKO-RL:  
[https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL\\_Reihenuntersuchung.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Reihenuntersuchung.pdf?__blob=publicationFile)

Stand: 08.10.2020

## 2.7 Wirtschaftlichkeit

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung einer Früherkennung auf SMA bei Neugeborenen ist es prinzipiell notwendig, in einem erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne diese Methode sowie andererseits die Auswirkungen ihres Einsatzes zu quantifizieren, um schließlich die beiden Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden.

Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit nicht zur Verfügung stehen, konnte keine dieser Methode entsprechende Bewertung der Wirtschaftlichkeit vorgenommen werden.

## 2.8 Fazit für SMA-Screening

Aufgrund der ersten Einschätzungen, der Erkenntnisse der Nutzenbewertung des IQWiG sowie unter Einbindung von Experten werden die Voraussetzungen nach § 26 Absatz 2 i.V.m. §§ 25 Absatz 3, 135 Absatz 1 SGB V für ein Screening auf 5q-assoziierte SMA bei Neugeborenen als erfüllt angesehen. Der G-BA kommt zu dem Ergebnis, das Screening auf 5q-assoziierte SMA bei Neugeborenen als 16. Zielerkrankung für das Erweiterte Neugeborenen-Screening einzuführen.

## 3. Gesetzliche Stellungnahmeverfahren

### 3.1 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V sowie nach § 92 Abs. 7d SGB V

Der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung hat am TT. Monat JJJJ die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Abs. 5, 5a und § 92 Abs. 7d SGB V beschlossen. Am TT. Monat JJJJ wurde das Stellungnahmeverfahren mit einer Frist bis zum TT. Monat JJJJ eingeleitet.

*[GF: wird noch aktualisiert]*

### 3.2 Stellungnahmeverfahren nach § 16 Abs. 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG)

*[GF: wird noch ergänzt]*

## 4. Bürokratiekostenermittlung

*[GF: wird noch ergänzt]*

## 5. Verfahrensablauf

Stand: 08.10.2020

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand
27.08.2018		Antrag der Patientenvertretung nach § 140f SGB V auf Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Spinale Muskelatrophie
22.11.2018	Plenum	Beschluss zur Einleitung des Beratungsverfahrens auf Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Spinale Muskelatrophie
13.12.2018	UA MB	Beschluss zur Veröffentlichung des Beratungsthemas ‚Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie‘ im Bundesanzeiger
13.12.2018	UA MB	Beauftragung des IQWiG mit der Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie
23.10.2019		Vorlage IQWiG-Vorbericht S18-02
23.01.2020	UA MB	Beauftragung Expertenanhörung in der AG Kinder
27.02.2020		Vorlage des IQWiG-Abschlussberichtes S18-02 ‚Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie‘
08.10.2020	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs.1b, 7d SGB V
TT. Monat JJJJ	UA MB	Mündliche Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen
TT. Monat JJJJ	UA MB	Würdigung der mündlichen Stellungnahmen, Abschluss der vorbereitenden Beratungen, Beschlussempfehlung
TT. Monat JJJJ	Plenum	Beschlussfassung
TT. Monat JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
TT. Monat JJJJ		Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger
TT. Monat JJJJ		Inkrafttreten des Beschlusses

**6. Fazit**

*[GF: wird noch ergänzt]*

Stand: 08.10.2020

Berlin, den TT. Monat 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Stand: 08.10.2020

**Anlagen**

**Anlage I IQWiG Abschlussbericht S18-02; Stand: 27.02.2020**

**Anlage II Dokumentation Expertenanhörung**

Hinweis: Die Anlage I und Anlage II der Tragenden Gründe (Stand: 08.10.2020) sind in Anlage 1 und Anlage 2 dargestellt (siehe Anlagenverzeichnis).

### B-5.1.3 Auszüge aus der Kinder-RL: Kapitel I. Erweitertes Neugeborenen-Screening sowie Anlage 3 der Kinder-RL: Elterninformation zum erweiterten Neugeborenen-Screening

Stand: 08.10.2020, vor Beschluss Sichelzellkrankheit; Richtlinien-Entwurf für das Stellungnahmeverfahren zur Aufnahme der SMA

Auszüge aus der Kinder-Richtlinie Abschnitt C, Kapitel I

Fassung vom :

Letzte Änderung :

In Kraft getreten am :

#### I. Erweitertes Neugeborenen-Screening

##### 1. Allgemeine Bestimmungen

###### § 13 Allgemeines

(1) Das nach dieser Richtlinie durchzuführende erweiterte Neugeborenen-Screening dient der Früherkennung von angeborenen Stoffwechseldefekten, endokrinen Störungen und Defekten des Blutsystems, und Immunsystems und neuromuskulären Systems bei Neugeborenen, die die körperliche und geistige Entwicklung der Kinder in nicht geringfügigem Maße gefährden. Durch das Screening soll eine unverzügliche Therapieeinleitung im Krankheitsfall ermöglicht werden.

(2) Das Screening umfasst ausschließlich die in § 17 als Zielkrankheiten aufgeführten Stoffwechseldefekte, endokrinen Störungen und Defekte des Blutsystems, und Immunsystems und neuromuskulären Systems.

###### § 14 Geltungsbereich

Die Richtlinie gilt auf Grundlage von § 26 des SGB V für alle zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung durchgeführten Neugeborenen-Screenings, unabhängig davon, welcher Leistungserbringer sie einleitet oder erbringt.

###### § 15 Anspruchsberechtigung

Neugeborene haben Anspruch auf Teilnahme am erweiterten Neugeborenen-Screening entsprechend dieser Richtlinie.

###### § 16 Aufklärung und Einwilligung

(1) Die Eltern (Personensorgeberechtigten) des Neugeborenen sind vor der Durchführung des Screenings eingehend und mit Unterstützung eines Informationsblatts entsprechend Anlage 3 durch den verantwortlichen Arzt (§ 19 Absatz 1) aufzuklären. Wird die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger geleitet, kann die Aufklärung durch diese erfolgen, wenn die Rückfragemöglichkeit an einen Arzt gewährleistet ist. Die Inhalte der Aufklärung sind vor der Untersuchung zu dokumentieren.

(2) Zu Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung gilt § 9 Gendiagnostikgesetz (GenDG). Die Aufklärung umfasst insbesondere Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der genetischen Untersuchung. Die Gendiagnostik-Kommission kann diese Inhalte in Richtlinien nach § 23 Absatz 2 Nummer 3 GenDG konkretisieren.

Stand: 08.10.2020, vor Beschluss Sichelzellkrankheit; Richtlinien-Entwurf für das Stellungnahmeverfahren zur Aufnahme der SMA

(3) Nach der Aufklärung ist eine angemessene Bedenkzeit bis zur Entscheidung über die Einwilligung einzuräumen. Die Personensorgeberechtigten können auf die Bedenkzeit verzichten, so dass unmittelbar nach der Aufklärung die Einwilligung eingeholt und Blut abgenommen werden kann. Die Einwilligung umfasst den Umfang der genetischen Untersuchung und den Umfang der mit der Filterpapierkarte weiterzugebenden personenbezogenen Daten. Die Einwilligung hat gegenüber der Person zu erfolgen, die die Aufklärung nach Absatz 1 durchgeführt hat und ist mit der Unterschrift zumindest eines Elternteiles (Personensorgeberechtigten) zu dokumentieren. Die Eltern erklären mit ihrer Einwilligung zum Screening, dass personenbezogene Daten an die Labore übermittelt werden dürfen. Als Nachweis der vorliegenden Einwilligung gegenüber dem durchführenden Labor gilt auch das Ankreuzen des entsprechenden Feldes auf der Filterpapierkarte. Die Einwilligung kann jederzeit schriftlich oder mündlich mit Wirkung für die Zukunft gegenüber der aufklärenden Person widerrufen werden.

#### § 17 Zielkrankheiten und deren Untersuchung

(1) Im erweiterten Neugeborenen-Screening wird ausschließlich auf die nachfolgenden Zielkrankheiten gescreent:

1. Hypothyreose
2. Adrenogenitales Syndrom (AGS)
3. Biotinidasemangel
4. Galaktosämie
5. Phenylketonurie (PKU) und Hyperphenylalaninämie (HPA)
6. Ahornsirupkrankheit (MSUD)
7. Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MCAD)
8. Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (LCHAD)
9. Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (VLCAD)
10. Carnitinzyklusdefekte
  - a) Carnitin-Palmitoyl-Transferase-I-Mangel (CPT-I)
  - b) Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II-Mangel (CPT-II)
  - c) Carnitin-Acylcarnitin-Translocase-Mangel
11. Glutaracidurie Typ I (GA I)
12. Isovalerialacidämie (IVA).
13. Tyrosinämie Typ I
14. Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)
15. Sichelzellkrankheit
16. 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)

(2) Das Screening auf die Zielkrankheiten der Nummern 1 bis 4 erfolgt mit konventionellen Laboruntersuchungsverfahren (Nummer 1 und 2 mittels immunometrischer Tests [Radioimmunoassays/Fluoroimmunoassays], Nummer 3 mittels eines photometrischen Tests, Nummer 4 mittels eines photometrischen und fluorometrischen Tests). Das Screening auf die Zielkrankheiten der Nummern 5 bis 13 wird mittels der Tandemmassenspektrometrie und auf die Zielerkrankung Nummer 14 mittels quantitativer oder semi-quantitativer Polymerase Chain Reaction (PCR) durchgeführt. Das Screening auf die Zielerkrankung Nummer 15 wird mit den

Stand: 08.10.2020, vor Beschluss Sichelzellkrankheit; Richtlinien-Entwurf für das Stellungnahmeverfahren zur Aufnahme der SMA

Messmethoden Tandemmassenspektrometrie, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und Kapillarelektrophorese durchgeführt. Das Screening auf die Zielerkrankung Nummer 16 erfolgt mittels PCR zum Nachweis einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion.

Für das SCID- und SMA-Screening können ~~als Messmethoden~~ sowohl Testverfahren in Form von CE- zertifizierten Medizinprodukten als auch sogenannte hausinterne Standardprozeduren („In-house SOPs“) zur Anwendung kommen. Die Anwendung von hausinternen Standardprozeduren als Messverfahren setzt voraus, dass diese einer Qualitätssicherung in Form von geeigneten Ringversuchen unterliegen.

(3) Die Untersuchung weiterer, nicht in Absatz 1 genannter Krankheiten ist nicht Teil des Screenings. Daten zu solchen Krankheiten sind, soweit technisch ihre Erhebung nicht unterdrückt werden kann, unverzüglich zu vernichten. Deren Nutzung, Speicherung oder Weitergabe ist nicht zulässig. Die im Rahmen des Screenings erhobenen Daten dürfen ausschließlich zu dem Zweck verwendet werden, die vorgenannten Zielkrankheiten zu erkennen und zu behandeln.

## 2. Verfahren

### § 18 Grundsätze des Screening-Verfahrens

(1) Der Erfolg des Screenings ist insbesondere abhängig von der Zuverlässigkeit der Befundergebnisse und der Schnelligkeit, mit der in Verdachtsfällen die Abklärungsdiagnostik durchgeführt und die therapeutischen Maßnahmen eingeleitet werden.

(2) Zur zuverlässigen Diagnose ist bei einem ersten auffälligen Befund, ~~der durch eine interne Validierungsuntersuchung aus der ersten Trockenblutkarte bestätigt wurde, eine zweite Laboruntersuchung anhand einer zweiten Trockenblutkarte eine zweite Laboruntersuchung~~ durchzuführen. Das Verfahren und die Verantwortlichkeiten sind dabei die gleichen wie bei der Erstbefundung. Ergibt auch die zweite Untersuchung einen auffälligen Befund, ist eine dem Befund angemessene unverzügliche Abklärung und gegebenenfalls Therapieeinleitung zu veranlassen. Nach Vorliegen eines abschließenden Ergebnisses (nach Kontrolle des auffälligen Erstbefundes in einer erneuten Blutprobe) soll eine genetische Beratung durch einen dafür qualifizierten Arzt/qualifizierte Ärztin angeboten werden, außer es liegt ein eindeutig negatives Ergebnis vor.

(3) ~~Abweichend von Absatz 2 ist keine zweite Laboruntersuchung~~ ist für die Zielerkrankungen Sichelzellkrankheit und 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie gemäß § 17 Absatz 1 Nummer 15 und 16 keine zweite Laboruntersuchung anhand einer zweiten Trockenblutkarte, sondern lediglich eine interne Validierungsuntersuchung aus der ersten Trockenblutkarte durchzuführen. ~~Ist Ergibt dieses Validierung ebenfalls auffällig Screening einen positiven Befund, gilt das Screening als positiv ist und es ist eine dem Befund angemessene unverzügliche Abklärungsdiagnostik und gegebenenfalls Therapieeinleitung zu veranlassen. Nach Vorliegen eines positiven Screeningergebnisses soll eine genetische Beratung durch eine dafür qualifizierte Ärztin/einen dafür qualifizierten Arzt angeboten werden.~~

(4) Zwischen der Abnahme der Probe und der Übermittlung eines auffälligen Befunds sollen nicht mehr als 72 Stunden liegen.

### § 19 Durchführungsverantwortung

(1) Der Leistungserbringer, der die Geburt des Kindes verantwortlich geleitet hat, ist für die Durchführung des Screenings verantwortlich. Der Leistungserbringer (im Folgenden „Einsender“ genannt) hat das Labor mit der Analyse der zugesandten Proben zu beauftragen. Wurde die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger verantwortlich geleitet, so soll sie/er in gegenseitigem Einvernehmen eine verantwortliche Ärztin/einen

Stand: 08.10.2020, vor Beschluss Sichelzellkrankheit; Richtlinien-Entwurf für das Stellungnahmeverfahren zur Aufnahme der SMA

verantwortlichen Arzt benennen. Ist eine Benennung ausnahmsweise nicht möglich, hat die Hebamme/der Entbindungspfleger, das Screening in eigener Verantwortung durchzuführen, wenn die Rückfragemöglichkeit an eine Ärztin/einen Arzt gewährleistet ist. Durch die Probenübermittlung an eine/n nach § 23 berechnigte/n Laborärztin/Laborarzt wird dieser/diesem die Verantwortung für die Laboruntersuchungen nach § 17 und die Befundübermittlungen nach § 22 übertragen.

(2) Auch ohne Durchführungsverantwortung nach Absatz 1 hat sich die/der die U2-Früherkennungsuntersuchung beim Neugeborenen durchführende Ärztin/Arzt bei der Untersuchung zu vergewissern, dass die Entnahme der Blutprobe für das erweiterte Neugeborenen-Screening dokumentiert wurde. Ist das Screening nicht dokumentiert, so hat sie/er das Screening nach dieser Richtlinie anzubieten.

#### § 20 Zeitpunkt der Probenentnahmen

(1) Der optimale Entnahmezeitpunkt ist das Alter von 48 bis 72 Lebensstunden. Die Blutprobe soll nicht vor vollendeten 36 und nicht nach 72 Lebensstunden entnommen werden. In diesem Zeitfenster versäumte Probenentnahmen müssen unverzüglich nachgeholt werden.

(2) Bei Entlassung vor vollendeten 36 Lebensstunden oder Verlegung soll eine erste Probe entnommen werden. Ein früherer Untersuchungszeitpunkt als 36 Lebensstunden erhöht das Risiko von falsch-negativen und falsch-positiven Befunden. Bei Entlassung vor 36 Lebensstunden müssen die Eltern (Personensorgeberechtigten) daher über die Notwendigkeit einer termingerechten zweiten Laboruntersuchung informiert werden.

(3) Die erste Probenentnahme soll vor einer Transfusion, Kortikosteroid- oder Dopamintherapie durchgeführt werden.

(4) Bei sehr unreifen Neugeborenen (Geburt vor vollendeten 32 Schwangerschaftswochen) muss außer dem Erstscreening nach Absatz 1 ein abschließendes Zweitscreening in einem korrigierten Alter von 32 Schwangerschaftswochen erfolgen.

#### § 21 Probenentnahme und Probenbearbeitung

(1) Bei der Probengewinnung wird natives Venen- oder Fersenblut entnommen, auf speziell dafür vorgesehenes Filterpapier (Filterpapierkarte) aufgetropft und bei Raumtemperatur getrocknet. Die Berechnigung zur Blutentnahme richtet sich nach dem Berufsrecht des jeweiligen Leistungserbringers.

(2) Die Probenentnahme, die Angaben zum Neugeborenen und das Datum der Versendung der Blutprobe sind auf der Filterpapierkarte gemäß Anlage 4 und in geeigneter Weise auch im Kinderuntersuchungsheft zu dokumentieren, um die Überprüfung der erfolgten Blutentnahme im Rahmen der U2-Früherkennungsuntersuchung zu ermöglichen.

(3) Durch Festlegung geeigneter Maßnahmen ist die eindeutige Probenzuordnung zum Neugeborenen sicher zu stellen.

(4) Die Filterpapierkarte ist an eine/einen zur Durchführung der notwendigen Laborleistungen nach § 23 berechnigte Ärztin/berechnigten Arzt zu senden.

(5) Das Entnahme-Datum soll zugleich Proben-Versand-Datum sein.

(6) Die Ablehnung des Screenings oder der Tod des Neugeborenen vor einer möglichen ersten Blutentnahme nach § 20 sind auf leeren Filterpapierkarten zu dokumentieren und an das Screeninglabor zu senden.

Stand: 08.10.2020, vor Beschluss Sichelzellkrankheit; Richtlinien-Entwurf für das Stellungnahmeverfahren zur Aufnahme der SMA

## § 22 Befundübermittlung

(1) Wenn die Untersuchung aus der Blutprobe des Kindes im Labor den Verdacht auf das Vorliegen einer der Zielkrankheiten ergibt, ist der Einsender unverzüglich zu unterrichten und – mit Ausnahme im Falle des Screenings auf Sichelzellkrankheit und 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie nach § 17 Absatz 1 Nummer 15 und 16 – zur Entnahme einer Kontrollblutprobe aufzufordern. Dabei ist auf die Notwendigkeit einer schnellen, fachkompetenten Abklärung und Weiterbetreuung ausdrücklich und mit Bezug auf die befundete Zielkrankheit hinzuweisen. Dem Einsender ist zu empfehlen, schnellstmöglich Kontakt zu den Eltern (Personensorgeberechtigten) aufzunehmen. Außerdem sind ihm Kontaktmöglichkeiten (insbesondere Telefonnummern) zu den nächsterreichbaren Zentren mit pädiatrischen Stoffwechselspezialisten oder Endokrinologen oder Hämatologen sowie spezialisierten immunologischen oder neuromuskulären Einrichtungen mit 24-stündiger Erreichbarkeit mitzuteilen.

(2) Datum und Uhrzeit der Befundübermittlung, der Informationsempfänger und das vereinbarte Vorgehen sind zu dokumentieren.

(3) Für ihre Erreichbarkeit zum Zeitpunkt der möglichen Befundübermittlung sind die Telefonnummern und Adressen des Einsenders und Eltern (Personensorgeberechtigte) auf einem abtrennbaren Teil der Filterpapierkarte anzugeben. Die schriftliche Einwilligung der Personensorgeberechtigten gemäß § 16 umfasst grundsätzlich die Übermittlung der personenbezogenen Daten, insbesondere der Telefonnummer und Adresse, zum Zwecke der unmittelbaren Kontaktaufnahme im Sinne von Absatz 4. Nach abgeschlossener Diagnostik, Befundübermittlung und Abrechnung sind die Kontaktdaten unverzüglich zu löschen und die weiteren personenbezogenen Daten zu pseudonymisieren.

(4) Bei pathologischen Befunden erfolgt eine unverzügliche Befundweitergabe, mündlich und schriftlich, von der Laborärztin/vom Laborarzt an den Einsender. Im Falle der Nichterreichbarkeit des verantwortlichen Einsenders ist die Laborärztin/der Laborarzt berechtigt, den Befund unmittelbar den Personensorgeberechtigten mitzuteilen, wenn dies zur Abwendung unmittelbarer Gefahren für die Gesundheit des Kindes erforderlich ist und wenn deren schriftliche Einwilligung vorliegt. Die Laborärztin/der Laborarzt hat den Befund entsprechend Absatz 5 mitzuteilen.

(5) Der Einsender informiert unverzüglich die Eltern (Personensorgeberechtigten). Dabei ist auf die Notwendigkeit einer schnellen, fachkompetenten Abklärung und Weiterbetreuung ausdrücklich hinzuweisen. Datum und Uhrzeit der Befundübermittlung, der Informationsempfänger und das vereinbarte Vorgehen sind zu dokumentieren. Außerdem sind den Personensorgeberechtigten Kontaktmöglichkeiten (insbesondere Telefonnummern) zu den nächsterreichbaren Zentren mit pädiatrischen Stoffwechselspezialisten oder Endokrinologen oder Hämatologen sowie spezialisierten immunologischen oder neuromuskulären Einrichtungen mit 24-stündiger Erreichbarkeit mitzuteilen.

(6) Unauffällige Befunde werden dem Einsender schriftlich mitgeteilt. Die Eltern (Personensorgeberechtigten) werden ohne Vorliegen eines auffälligen Befundes nur auf ihre ausdrückliche Nachfrage vom Einsender informiert.

## 3. Genehmigung und Qualitätssicherung für Laborleistungen

### § 23 Genehmigung für Laborleistungen

(1) Laborleistungen nach dieser Richtlinie dürfen nur nach Genehmigung der Kassenärztlichen Vereinigung erbracht und abgerechnet werden, in deren Gebiet die Laborärztin/der Laborarzt zur Teilnahme an der vertragsärztlichen Versorgung zugelassen

Stand: 08.10.2020, vor Beschluss Sichelzellkrankheit; Richtlinien-Entwurf für das Stellungnahmeverfahren zur Aufnahme der SMA

oder ermächtigt ist. Voraussetzung für die Genehmigung ist, dass die beantragende Ärztin/der beantragende Arzt ihre/seine fachliche Qualifikation nach § 24 nachweist, die Voraussetzungen nach § 25 für das Labor belegt, in dem sie/er die Laborleistungen erbringen will und das Labor die Anforderungen nach § 5 Absatz 1 Satz 2 Nummer 1 bis 4 GenDG erfüllt.

(2) Die Genehmigung ist unter der Auflage zu erteilen, dass die Laborleistungen nach dieser Richtlinie in einem Labor erbracht werden, das die Voraussetzungen des § 25 erfüllt und die Ärztin/der Arzt den Verpflichtungen zur Qualitätssicherung nach § 26 nachkommt.

(3) Die Genehmigung ist zu versagen, wenn trotz Vorliegens der in Absatz 1 Satz 2 geforderten Nachweise erhebliche Zweifel an der qualitätsgesicherten Erbringung der Laborleistungen bestehen. Die Zweifel können sich insbesondere daraus ergeben, dass die Verpflichtungen zur Qualitätssicherung nach § 26 in erheblichem Umfang verletzt wurden oder die Laborleistungen aus derselben Blutprobe an verschiedenen Standorten erbracht werden sollen (Verbot des Probensplittings) und dadurch eine qualitätsgesicherte und zeitgerechte Erbringung der Laborleistungen nicht gewährleistet ist.

(4) Die zuständige Kassenärztliche Vereinigung muss vor der Erteilung der Genehmigung und kann nach der Genehmigung die Labore nach vorheriger Anmeldung und mit Einverständnis einer/eines das Hausrecht ausübende/n Ärztin/Arztes begehren und auf das Vorliegen der Genehmigungsvoraussetzungen prüfen.

(5) Die Abrechnungsgenehmigung ist der/dem die Laborleistungen erbringende/n Ärztin/Arzt zu entziehen, wenn

- die Genehmigungsvoraussetzungen nach den Absätzen 1 und 3 nicht mehr vorliegen,
- die Auflagen nach Absatz 2 nicht erfüllt werden oder
- das Einverständnis zur Praxisbegehung versagt wird.

(6) Vor dem Entzug der Genehmigung und vor der Ablehnung des Antrags auf Erteilung einer Abrechnungsgenehmigung ist die Ärztin/der Arzt im Rahmen eines Kolloquiums anzuhören, und es soll eine angemessene Frist zur Beseitigung der Gründe für den Entzug der Abrechnungsgenehmigung gesetzt werden, die ein halbes Jahr nicht übersteigt. Satz 1 gilt nicht, wenn die Qualitätsmängel so gravierend sind, dass ein sofortiger Genehmigungsentzug geboten ist.

#### § 24 Qualifikation der Laborärztin/des Laborarztes

(1) Die Erbringung der Laborleistungen nach dieser Richtlinie bedarf einer besonderen fachlichen Qualifikation der erbringenden Ärztin/des erbringenden Arztes, die sowohl spezielle Kenntnisse als auch Erfahrung in der Durchführung der Tandemmassenspektrometrie, der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, der Kapillarelektrophorese, und der quantitativen oder semi-quantitativen PCR sowie der PCR zum Nachweis einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion umfasst.

(2) Die besondere fachliche Qualifikation der Laborärztin/des Laborarztes gilt in der Regel als belegt, wenn sie/er

- a) die Gebietsbezeichnung für Laboratoriumsmedizin führen darf oder über die Fachkunde Laboruntersuchung oder die Zusatz-Weiterbildung fachgebundene Labordiagnostik verfügt und
- b) ihre/seine persönliche Erfahrung in der Erbringung von Tandemmassenspektrometrien, der Hochleistungsflüssigkeitschromatographien, der Kapillarelektrophoresen, und der quantitativen oder semi-quantitativen PCR sowie der PCR zum Nachweis einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion dadurch in geeigneter Weise belegt, dass sie/er entweder

Stand: 08.10.2020, vor Beschluss Sichelzellkrankheit; Richtlinien-Entwurf für das Stellungnahmeverfahren zur Aufnahme der SMA

- die Erbringung von 20 000 Tandemmassenspektrometrien, der Hochleistungsflüssigkeitschromatographien, der Kapillarelektrophoresen, ~~und~~ der quantitativen oder semi-quantitativen PCR sowie der PCR zum Nachweis einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion für das Jahr glaubhaft macht, welches dem vorgesehenen Tag der Genehmigung vorausgeht, oder
- die regelmäßige Erbringung von Tandemmassenspektrometrien, der Hochleistungsflüssigkeitschromatographien, der Kapillarelektrophoresen, ~~und~~ der quantitativen oder semi-quantitativen PCR sowie der PCR zum Nachweis einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion über einen Zeitraum von zwei Jahren glaubhaft macht, welche dem vorgesehenen Tag der Genehmigung vorausgehen. Bestehen Zweifel an der persönlichen Erfahrung in der Erbringung von Tandemmassenspektrometrien, der Hochleistungsflüssigkeitschromatographien, der Kapillarelektrophoresen, ~~und~~ der quantitativen oder semi-quantitativen PCR sowie der PCR zum Nachweis einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion sollen diese im Rahmen eines Fachkolloquiums u. a. anhand der Beurteilung einer Fallsammlung geklärt werden.

#### § 25 Anforderungen an die Labore

(1) Zur Optimierung der internen Qualitätssicherung und der Logistik des Screenings sowie der Wirtschaftlichkeit ist eine Mindestzahl von 50 000 untersuchten Erstscreeningproben innerhalb eines Jahres und in einem Labor Voraussetzung für die Teilnahme am Screening. Die zuständige Kassenärztliche Vereinigung kann die Frist für die Erfüllung der Mindestzahlen in der Anfangsphase einmal um höchstens ein Jahr verlängern.

(2) Das Labor muss für die durchzuführenden Untersuchungen mit den entsprechenden technischen Einrichtungen ausgestattet sein und über qualifiziertes Personal verfügen. Diese organisatorisch-apparativen Voraussetzungen gelten mit einer Akkreditierung für medizinische Laborleistungen durch die Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH (DAkkS GmbH) als belegt.

(3) Die Genehmigung ist unter der Auflage zu erteilen, dass das Labor, in dem die Laborleistungen erbracht werden sollen, die folgenden Leistungen erbringt:

- Versendung der Filterpapierkarten an die Leistungserbringer, für die das Labor Laborleistungen nach dieser Richtlinie erbringt und
- Erstellung und vierteljährliche Aktualisierung eines Verzeichnisses der nächsterreichbaren Zentren mit pädiatrischen Stoffwechselfachärzten oder Endokrinologen oder Hämatologen sowie spezialisierten immunologischen oder neuromuskulären Einrichtungen mit 24-stündiger Erreichbarkeit zur Information nach § 22 Absatz 1.

#### § 26 Qualitätssicherung

(1) Die eindeutige Zuordnung der Proben und der Ergebnisse ihrer Untersuchung zu dem jeweiligen Neugeborenen ist sicherzustellen.

(2) Die berufsrechtlichen Anforderungen an die persönliche Erbringung von Laborleistungen, insbesondere für die regelmäßige Überprüfung der ordnungsgemäßen Laborgeräteeinrichtung und -bedienung durch das Laborpersonal, die persönliche Erreichbarkeit und die persönliche Überprüfung der Plausibilität der erhobenen Laborparameter nach Abschluss des Untersuchungsganges im Labor und § 5 GenDG sind zu beachten. Auf die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen wird hingewiesen.

(3) Es ist sicherzustellen, dass am Tage des Proben-Eingangs die Laboruntersuchung durchgeführt und pathologische Befunde übermittelt werden. Die Laborleistung ist zumindest von Montag bis Samstag vorzuhalten.



Stand: 08.10.2020, vor Beschluss Sichelzellkrankheit; Richtlinien-Entwurf für das  
Stellungnahmeverfahren zur Aufnahme der SMA

(4) Die die Laborleistungen erbringenden Ärztinnen/Ärzte müssen im ersten Quartal jedes Jahres der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung einen Qualitätsbericht über ihre Leistungen nach dieser Richtlinie im vorangegangenen Jahr vorlegen. Der Bericht muss Angaben zu der untersuchten Zahl der Proben, der pathologischen Fälle, der Endbefunde, der Recall-Raten, Abnahme- und Versandzeiten und Angaben zur Befundübermittlung enthalten. Für die Leistungen innerhalb eines Labors kann ein gemeinsamer Bericht erstellt werden; die Angaben nach Satz 2 müssen aber auf die einzelne Ärztin/den einzelnen Arzt zurückführbar sein. Die Kassenärztlichen Vereinigungen stellen diese Berichte den Krankenkassen und dem G-BA zur Verfügung.

#### § 27 Dokumentation der Laborleistungen

(1) Die Laborleistungen sind auf dem Mustervordruck nach Anlage 4 der eingesandten Filterpapierkarte zu dokumentieren.

(2) Das Labor muss die Einhaltung der jeweils gültigen Datenschutzbestimmungen gewährleisten.

(3) Restblutproben sind unverzüglich nach Abschluss der Ringversuche zur Qualitätssicherung nach den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen, spätestens jedoch nach drei Monaten zu vernichten.

#### § 28 Anpassung

Spätestens zwei Jahre nach Inkrafttreten der Richtlinie soll der zuständige Unterausschuss des G-BA den Erfolg des erweiterten Neugeborenen-Screenings prüfen und erforderliche Änderungen der Bestimmungen empfehlen.

### Anlage 3 Elterninformation zum Erweiterten Neugeborenen-Screening

#### ERWEITERTES NEUGEBORENEN-SCREENING

Elterninformation zur Früherkennung von angeborenen Störungen des Stoffwechsels, des Hormon-, des Blut-, des Immunsystems und des neuromuskulären Systems bei Neugeborenen

Liebe Eltern,

die meisten Kinder kommen gesund zur Welt und bleiben es auch. Es gibt jedoch seltene angeborene Erkrankungen, die bei Neugeborenen noch nicht durch äußere Zeichen erkennbar sind. Diese Erkrankungen können bei ca. einem von 1 000 Neugeborenen auftreten. Unbehandelt können diese Erkrankungen zu schweren Infektionen, Organschäden, körperlicher oder geistiger Behinderung oder sogar zum Tod führen. Um diese Erkrankungen zu erkennen, wird eine Früherkennungsuntersuchung für alle Neugeborenen angeboten (Erweitertes Neugeborenen-Screening).

Warum werden Früherkennungsuntersuchungen durchgeführt?

Diese angeborenen Störungen sollen rechtzeitig erkannt werden. Durch eine frühzeitige Behandlung möglichst bald nach der Geburt können die Folgen einer angeborenen Erkrankung dieser Kinder meist vermieden werden. Deshalb finden seit über 30 Jahren bei allen Neugeborenen Blutuntersuchungen statt. Diese Untersuchung wurde nun wesentlich

Stand: 08.10.2020, vor Beschluss Sichelzellkrankheit; Richtlinien-Entwurf für das Stellungnahmeverfahren zur Aufnahme der SMA

verbessert, weitere behandelbare Erkrankungen sind in die Untersuchung eingeschlossen worden.

Wann und wie wird untersucht?

Im Laufe des zweiten bis dritten Lebensstages (36 bis 72 Stunden nach der Geburt), gegebenenfalls zusammen mit der zweiten Vorsorgeuntersuchung Ihres Kindes, der U2, werden wenige Blutstropfen (aus der Vene oder Ferse) entnommen, auf die dafür vorgesehene Filterpapierkarte getropft und nach dem Trocknen sofort zu einem Screeninglabor geschickt. Dort werden die Proben unverzüglich mit speziellen, sehr empfindlichen Untersuchungsmethoden untersucht.

Auf welche Krankheiten wird untersucht?

Hypothyreose, Adrenogenitales Syndrom (AGS), Biotinidasemangel, Galaktosämie, Phenylketonurie (PKU) und Hyperphenylalaninämie (HPA), Ahornsirupkrankheit (MSUD), Fettsäurestoffwechseldefekte (MCAD-Mangel, LCHAD-Mangel, VLCAD-Mangel), Carnitinzyklusdefekte, Glutaracidurie Typ I, Isovalerialanacidämie, Tyrosinämie Typ I, Schwere kombinierte Immundefekte (Severe combined immunodeficiency, SCID), Sichelzellkrankheit, Spinale Muskelatrophie (SMA) (Krankheiten nachfolgend beschrieben).

In der Summe findet man bei ungefähr einem von 1 000 Neugeborenen eine dieser angeborenen Erkrankungen. In den meisten der betroffenen Familien gab es vorher noch nie derartige Erkrankungen. Da die betroffenen Kinder bei der Geburt noch völlig gesund erscheinen können, ist das Neugeborenen-Screening wichtig, um die Kinder rechtzeitig vor schweren Erkrankungen und deren Folgen, wie z. B. Störungen der geistigen und körperlichen Entwicklung zu bewahren. Die meisten der untersuchten Erkrankungen sind erblich (genetisch) bedingt.

Aus dieser Untersuchung allein lassen sich jedoch in der Regel keine Aussagen über familiäre Veranlagungen ableiten.

Wer erfährt das Testergebnis?

In jedem Falle erhält der Einsender der Blutprobe innerhalb weniger Tage einen schriftlichen Befund vom Screeninglabor. In dringenden Fällen wird unverzüglich zusätzlich direkt mit Ihnen Kontakt aufgenommen. Geben Sie deshalb für die Testkarte Ihre Telefonnummer und Ihre Anschrift an, unter der Sie in den ersten Tagen nach der Geburt erreichbar sein werden. Früherkennung und Frühbehandlung für betroffene Neugeborene sind nur möglich, wenn alle Beteiligten – Eltern, Klinik bzw. Kinderarzt und Screeninglabor – ohne Zeitverlust zusammenarbeiten, damit die Untersuchungsergebnisse rechtzeitig erhoben und kontrolliert werden. Unauffällige Untersuchungsergebnisse werden Ihnen nur auf Ihre persönliche Nachfrage hin mitgeteilt.

Was bedeutet das Testergebnis?

Das Ergebnis eines Screening-Testes ist noch keine ärztliche Diagnose. Mit dem Testergebnis können entweder die betreffenden untersuchten Störungen weitgehend ausgeschlossen werden, oder eine weitere diagnostische Untersuchung bei Verdacht auf eine Erkrankung erforderlich machen, z. B. durch eine Wiederholung des Testes. Eine Wiederholung eines Testes kann aber auch notwendig sein, wenn z. B. der Zeitpunkt der Blutabnahme nicht optimal war.

Können diese Krankheiten geheilt werden?

Alle genannten Stoffwechseldefekte, endokrinen und neuromuskulären Störungen sowie Blut- und Immundefekte sind angeboren und können in den meisten Fällen nicht geheilt werden. Jedoch können die Auswirkungen dieser angeborenen Störungen mit einer entsprechend frühzeitigen Behandlung vermieden oder zumindest vermindert werden. Die Behandlung besteht in Abhängigkeit von der jeweiligen Erkrankung z. B. in einer Spezialdiät oder der Einnahme Verabreichung von bestimmten Medikamenten oder in der Beratung und Anleitung

Stand: 08.10.2020, vor Beschluss Sichelzellkrankheit; Richtlinien-Entwurf für das Stellungnahmeverfahren zur Aufnahme der SMA

der Eltern zur Durchführung präventiver Maßnahmen. Spezialisten stehen für die Beratung und Betreuung im Verdachts- oder Krankheitsfall zur Verfügung.

Die Teilnahme am Neugeborenen-Screening ist freiwillig. Die Kosten der Untersuchung werden von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

Das Ergebnis der Untersuchung unterliegt der ärztlichen Schweigepflicht und darf nicht ohne Ihre Einwilligung an Dritte weitergegeben werden.

Ihr Einverständnis umfasst nur die oben genannten Zielerkrankungen sowie die Weitergabe der personenbezogenen Angaben zur Durchführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings.

Wir sind mit der Durchführung der Untersuchung und der Übermittlung der hierfür vorgesehenen Angaben einverstanden.

Datum, Unterschrift mindestens eines/r Personensorgeberechtigten

Datum, Unterschrift aufklärende Person

unter Vorbehalt der Prüfung der GEKO gem. § 16 Abs. 2 GenDG.:

Seit dem Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes im Jahr 2010 werden von der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) beim Robert-Koch-Institut neu aufzunehmende Reihenuntersuchungen für genetisch bedingte Erkrankungen bewertet. Für die Reihenuntersuchungen auf Tyrosinämie Typ I, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), ~~und Sichelzellkrankheit~~ und Spinale Muskelatrophie (SMA) hat die GEKO die Einführung der Screenings befürwortet.

Adrenogenitales Syndrom

Hormonstörung durch Defekt der Nebennierenrinde: Vermännlichung bei Mädchen, möglicher tödlicher Verlauf bei Salzverlustkrisen. Behandlung durch Hormongaben (Häufigkeit ca. 1/10 000 Neugeborene).

Ahornsirupkrankheit

Defekt im Abbau von Aminosäuren: geistige Behinderung, Koma, möglicher tödlicher Verlauf. Behandlung durch Spezialdiät (Häufigkeit ca. 1/200 000 Neugeborene).

Biotinidasemangel

Defekt im Stoffwechsel des Vitamins Biotin: Hautveränderungen, Stoffwechselkrisen, geistige Behinderung, möglicher tödlicher Verlauf. Behandlung durch Biotingabe (Häufigkeit ca. 1/80 000 Neugeborene).

Carnitinstoffwechseldefekte

Defekt im Stoffwechsel der Fettsäuren: Stoffwechselkrisen, Koma, möglicher tödlicher Verlauf. Behandlung durch Spezialdiät (Häufigkeit ca. 1/100 000 Neugeborene).

Galaktosämie

Stand: 08.10.2020, vor Beschluss Sichelzellkrankheit; Richtlinien-Entwurf für das Stellungnahmeverfahren zur Aufnahme der SMA

Defekt im Verstoffwechsell von Milchzucker: Erblindung, körperliche und geistige Behinderung, Leberversagen, möglicher tödlicher Verlauf. Behandlung durch Spezialdiät (Häufigkeit ca. 1/40 000 Neugeborene).

Glutaracidurie Typ I

Defekt im Abbau von Aminosäuren: bleibende Bewegungsstörungen, plötzliche Stoffwechselkrisen. Behandlung durch Spezialdiät und Aminosäuregabe (Häufigkeit ca. 1/80 000 Neugeborene).

Hypothyreose

Angeborene Unterfunktion der Schilddrüse: schwere Störung der geistigen und körperlichen Entwicklung. Behandlung durch Hormongabe (Häufigkeit ca. 1/4 000 Neugeborene).

Isovalerianacidämie

Defekt im Abbau von Aminosäuren: geistige Behinderung, Koma. Behandlung durch Spezialdiät und Aminosäuregabe (Häufigkeit ca. 1/50 000 Neugeborene).

LCHAD-, VLCAD-Mangel

Defekt im Stoffwechsel von langkettigen Fettsäuren: Stoffwechselkrisen, Koma, Muskel- und Herzmuskelschwäche, möglicher tödlicher Verlauf. Behandlung durch Spezialdiät, Vermeiden von Hungerphasen (Häufigkeit ca. 1/80 000 Neugeborene).

MCAD-Mangel

Defekt bei der Energiegewinnung aus Fettsäuren: Stoffwechselkrisen, Koma, möglicher tödlicher Verlauf. Behandlung durch Carnitingabe, Vermeiden von Hungerphasen (Häufigkeit ca. 1/10 000 Neugeborene).

Phenylketonurie

Defekt im Stoffwechsel der Aminosäure Phenylalanin: Krampfanfälle, Spastik, geistige Behinderung. Behandlung durch Spezialdiät (Häufigkeit ca. 1/10 000 Neugeborene).

Tyrosinämie Typ I

Defekt im Stoffwechsel der Aminosäure Tyrosin: Bildung schädlicher Stoffwechselprodukte kann zu schwerwiegenden Schädigungen von Leber, Niere, Gehirn und/oder Nerven führen. Behandlung durch Spezialdiät in Kombination mit medikamentöser Behandlung mit Nitisinon (Häufigkeit ca. 1/135 000 Neugeborene).

Schwere kombinierte Immundefekte (SCID):

Völliges Fehlen einer Immunabwehr: bereits im Säuglingsalter hohe Infektanfälligkeit gepaart mit Infektionskomplikationen. Strenge hygienische Vorsichtsmaßnahmen. Therapie mit Knochenmark- oder Stammzelltransplantation, Enzyersatztherapie. Verzicht auf Stillen, Lebendimpfungen oder Transfusion unbehandelter Blutprodukte. Unbehandelt versterben die meisten betroffenen Kinder innerhalb von 1 bis 2 Jahren (Häufigkeit 1/32 500 Neugeborene).

Sichelzellkrankheit

Verformung der roten Blutzellen (Sichelzellen) führt zu Blutarmut, einer erhöhten Zähflüssigkeit des Blutes und einer schlechteren Sauerstoffversorgung der Organe. Langfristig Organschädigung. Akute Komplikationen u. a. Hirninfarkt, Nierenversagen, Milzinfarkt, Blutvergiftung und Blutarmut. Behandlungsansatz umfasst Aufklärung und Anleitung zu Verhaltensmaßnahmen, Infektionsprophylaxe (z. B. Impfungen), Gabe von Hydroxycarbamid, ggf. Transfusionen und ggf. als weiterer Behandlungsansatz die Stammzelltransplantation. Unbehandelt kann es etwa ab dem 3. Lebensmonat zu Symptomen kommen (Häufigkeit ca. 1/3 950).

Stand: 08.10.2020, vor Beschluss Sichelzellkrankheit; Richtlinien-Entwurf für das  
Stellungnahmeverfahren zur Aufnahme der SMA

#### Spinale Muskelatrophie (SMA)

Mangel eines bestimmten Proteins (survival motor neuron (SMN) Protein) führt zu einer zunehmenden Muskelschwäche mit rückläufiger Entwicklung der Motorik und Einschränkung der Lungenfunktion. Die Therapie erfolgt medikamentös und symptomatisch (physiotherapeutisch, rehabilitativ, orthopädisch, psychologisch). Die ersten Krankheitssymptome bei Kindern mit infantiler SMA (der häufigsten und schwersten Ausprägung) treten bis zum 6. Lebensmonat auf. Unbehandelt versterben die betroffenen Kinder innerhalb von 1 bis 2 Jahren (Häufigkeit ca. 1/6 000 bis 1/11 000).

Hinweis: Nicht bei allen oben genannten Erkrankungen kann die rechtzeitige Behandlung Krankheitsfolgen vollständig verhindern. Eine umgehende Behandlung ermöglicht dem betroffenen Kind in den meisten Fällen eine normale Entwicklung.

**B-6 Schriftliche Stellungnahmen**

**B-6.1 Würdigung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel B-4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen**

Stand: 26.11.2020



## Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Kinder-Richtlinie: Neugeborenencreening auf 5q-  
assoziierte spinale Muskelatrophie

Stellungnehmer	Reihenfolge nach Eingang der schriftlichen Stellungnahme beim G-BA
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik	22.10.2020
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin	23.10.2020
Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening	24.10.2020
Gendiagnostik-Kommission (Hinweise)	26.10.2020
Bundesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit	26.10.2020 (Mitteilung, dass auf die Abgabe einer Stellungnahme verzichtet wird)
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (Hinweis: Diese Stellungnahme wurde von der Screening-Kommission der DGKJ in Zusammenarbeit mit Herrn Professor Wolfgang Müller-Felber für die Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) erarbeitet. Die Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin e. V. (DGPM) unterstützt diese Stellungnahme.)	28.10.2020
Bundesärztekammer	29.10.2020 (Mitteilung, dass auf die Abgabe einer Stellungnahme verzichtet wird)
Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin	29.10.2020
Bundeszahnärztekammer	29.10.2020 (Mitteilung, dass die Bundeszahnärztekammer hierzu keine Stellungnahme abgibt, da die zahnärztliche Berufsausübung von den geplanten Änderungen nicht betroffen ist).
Gesellschaft für Neuropädiatrie (Hinweis: Diese Stellungnahme wurde gemeinsam von der Screening-Kommission der DGKJ und der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) vertreten durch Frau Prof. Ulrike Schara und Herrn Professor Wolfgang Müller-Felber erarbeitet. Die Stellungnahme wurde vom Vorstand der GNP angenommen.)	29.10.2020
Arbeitsgemeinschaft für Gen-Diagnostik	29.10.2020

**1. Grundsätzliche Stellungnahmen und allgemeine Hinweise zum Beschlussentwurf**

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
1	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin</b></p> <p>„Die neuen therapeutischen Optionen (Gentherapie, Anti-sens Wirkstoff) lassen in Verbindung mit einer Früherkennung weitere Erfolge für die Therapie er spinalen Muskelatrophie vom Typ 1 und Typ2 erwarten. Die DGKL begrüßt deshalb die Einführung eines Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung einer 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie und die Aufnahme dieser neuen Zielkrankheit in Abschnitt I „Erweitertes Neugeborenen-Screening“ der Kinder-Richtlinie.“</p>	<p>Die Zustimmung wird zur Kenntnis genommen.</p>	<p>Keine Änderung am Beschlussentwurf.</p>
2	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening</b></p> <p>„Die DGNS begrüßt die Einführung eines Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung einer 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie und die Aufnahme dieser neuen Zielkrankheit in Abschnitt I „Erweitertes Neugeborenen-Screening“ der Kinder-Richtlinie.“</p>	<p>Die Zustimmung wird zur Kenntnis genommen.</p>	<p>Keine Änderung am Beschlussentwurf.</p>
3	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin</b></p> <p>„Wir begrüßen und unterstützen den Beschluss zur Änderung der Kinder-Richtlinie hinsichtlich des Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie.“</p>	<p>Die Zustimmung wird zur Kenntnis genommen.</p>	<p>Keine Änderung am Beschlussentwurf.</p>
4	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin</b></p> <p>„Die Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ) begrüßt und unterstützt die Einführung des Neugeborenen-Screenings. Die Vorteile einer frühzeitigen, präsymptomatischen Behandlung der SMA und die Verlässlichkeit der Screening-Methodik sind im Rahmen des Verfahrens ausreichend aufgearbeitet und belegt, um das Screening bundesweit einzuführen. Zum Beschlussentwurf hat die DGSPJ keine weiteren Anmerkungen</p>	<p>Die Zustimmung wird zur Kenntnis genommen.</p>	<p>Keine Änderung am Beschlussentwurf.</p>



Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	oder Ergänzungen."		
5	<b>Gesellschaft für Neuropädiatrie</b> „Wir begrüßen und unterstützen den Beschluss zur Änderung der Kinder-Richtlinie hinsichtlich des Neugeborenen Screenings auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie.“	Die Zustimmung wird zur Kenntnis genommen.	Keine Änderung am Beschlussentwurf.
6	<b>Arbeitsgemeinschaft für Gen-Diagnostik</b> „Die Unterzeichner unterstützen die Aufnahme des Screenings auf homozygote Deletionen im SMN1-Gen in das Neugeborenen-Screening.“	Die Zustimmung wird zur Kenntnis genommen.	Keine Änderung am Beschlussentwurf

**2. Stellungnahmen zum Beschlussentwurf**

I. Die Richtlinie wird wie folgt geändert:

1. In § 13 Absatz 1 Satz 1 und Absatz 2 werden jeweils die Wörter „Blut- und Immunsystems“ durch die Wörter „Blutsystems, Immunsystems und neuromuskulären Systems“ ersetzt.

2. § 17 wird wie folgt geändert:

a. Dem Absatz 1 wird folgende Nummer 16 angefügt:

„16. 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)“

b. Absatz 2 wird wie folgt geändert:

aa. Nach Satz 3 wird folgender Satz eingefügt:

„Das Screening auf die Zielerkrankung Nummer 16 erfolgt mittels PCR zum Nachweis einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion.“

bb. In dem neuen Satz 5 wird das Wort „SCID-Screening“ durch die Wörter „SCID- und SMA-Screening“ ersetzt und werden die Wörter „als Messmethoden“ gestrichen.

cc. In dem neuen Satz 6 wird nach den Wörtern „Form von“ das Wort „geeigneten“ eingefügt.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
7	<p>Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin</p> <p>„§ 17 Absatz 2 Messmethoden: „Für das SCID- und SMA-Screening können als Messmethoden sowohl Testverfahren in Form von CE-zertifizierten Medizinprodukten als auch sogenannte hausinterne Standardprozeduren („In-house SOPs“) zur Anwendung kommen. Die Anwendung von hausinternen Standardprozeduren als Messverfahren setzt voraus, dass diese einer Qualitätssicherung in Form von geeigneten Ringversuchen unterliegen.“</p>	<p>Der Hinweis wird aufgegriffen. Für die Sicherstellung der Qualität der Diagnostik aus Trockenblut verbleibt die Anforderung an Ringversuche in der Richtlinie. Das Wort ‚geeignet‘ stellt hingegen einen unbestimmten Rechtsbegriff dar und wird daher gestrichen.</p>	<p>Der Beschlussentwurf und die Tragenden Gründe werden entsprechend angepasst.</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Wir möchten darauf hinweisen, dass die Anforderungen an laboratoriumsmedizinische Untersuchungen und somit auch in-house Tests im Medizinproduktegesetz und der Richtlinie der Bundesärztekammer definiert sind. Der Nachweis der Qualitätssicherung in Form eines geeigneten Ringversuches allein reicht hier nicht aus. Außerdem ist die notwendige Qualifikation für die PCR-Diagnostik in der aktuellen Version der Richtlinie bereits mit der Formulierung „...quantitativen oder semi-quantitativen PCR...“ die notwendigen Kenntnisse und Techniken für das SMA-Screening formuliert.</p> <p>Es wird deshalb empfohlen, den Absatz „Für das SCID- und SMA-Screening können als Messmethoden sowohl Testverfahren in Form von CE-zertifizierten Medizinprodukten als auch sogenannte hausinterne Standardprozeduren („In-house SOPs“) zur Anwendung kommen.“ zu streichen.</p>	<p>Für die Darstellung des gesamten Screeningverfahrens soll sowohl die Nennung des Diagnoseverfahrens (PCR) als auch die zum Einsatz kommenden Produkte (CE-zertifizierte Medizinprodukte und inhouse SOPs) beibehalten werden. Auf Grundlage der Regelungen im Medizinproduktegesetz und der Richtlinie der Bundesärztekammer wird die Durchführung von geeigneten Ringversuchen zur Qualitätssicherung der Diagnostik der homozygoten SMN-1 Gendeletion in den Tragenden Gründen näher erläutert.</p>	

3. § 18 wird wie folgt geändert:

a. Absatz 2 Satz 1 wird wie folgt gefasst:

„Zur zuverlässigen Diagnose ist bei einem ersten auffälligen Befund, der durch eine interne Validierungsuntersuchung aus der ersten Trockenblutkarte bestätigt wurde, eine zweite Laboruntersuchung anhand einer zweiten Trockenblutkarte durchzuführen.“

b. Absatz 3 Satz 1 und 2 werden wie folgt gefasst:

„Abweichend von Absatz 2 ist für die Zielerkrankungen Sichelzellerkrankheit und 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie gemäß § 17 Absatz 1 Nummer 15 und 16 keine zweite Laboruntersuchung anhand einer zweiten Trockenblutkarte, sondern lediglich eine interne Validierungsuntersuchung aus der ersten Trockenblutkarte durchzuführen. Ist diese Validierung ebenfalls auffällig, gilt das Screening als positiv und es ist eine dem Befund angemessene unverzügliche Abklärungsdiagnostik und gegebenenfalls Therapieeinleitung zu veranlassen.“

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
8	<p>Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin</p> <p>„§18 Absatz 3 Grundsätze des</p>		

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p><b>Screeningverfahrens: „...es ist eine dem Befund angemessene unverzügliche Abklärungsdiagnostik und gegebenenfalls Therapieeinleitung zu veranlassen. Nach Vorliegen eines positiven Screeningergebnisses soll eine genetische Beratung durch eine dafür qualifizierte Ärztin/einen dafür qualifizierten Arzt angeboten werden.</b></p> <p>Der Laborarzt ist für die angemessene unverzügliche Abklärung und gegebenenfalls Therapieeinleitung verantwortlich. Der damit verbundene erhebliche Aufwand für Organisation, Beratungsleistung und Nachverfolgung muss als Trackingaufgabe in §25 klar definiert sein.</p> <p>Wir empfehlen außerdem dringend, dass benannte neuropädiatrische Zentren mit Spezialisierung auf infantile/intermediäre SMA unmittelbar in die Übermittlung positiver Befunde und genetischen Beratung eingebunden werden, um die psychische Belastung für betroffene Familien zu reduzieren. Dafür muss eine dem SCID Screening entsprechenden Struktur vorhanden sein, die der DGKL bisher nicht bekannt ist.</p> <p>Außerdem besteht Unklarheit über sind die derzeitigen Befundrücklaufzeiten und Qualität genetischer Befunde in der Konfirmationsdiagnostik der SMA. Längere Wartezeiten sind betroffenen Eltern nicht zuzumuten und mit den Zielen des Neugeborenescreeningprogramms nicht vereinbar.“</p>	<p>Für die Ausgestaltung eines einheitlichen Tracking-Verfahrens wird angestrebt, das gesamte Neugeborenen-Screening dahingehend zu prüfen und entsprechend anzupassen. Die Beratungen sollen im Anschluss an die Beschlussfassungen zu den Einzelzielerkrankungen (Sichelzellerkrankung, Spinale Muskelatrophie) aufgenommen werden.</p> <p>Der G-BA regt an, dass eine Festlegung neuropädiatrischer Einrichtungen auf Initiative der Fachgesellschaften erfolgen soll. Auf die Erfahrungen bei der Zusammenstellung der immunologischen Einrichtungen bei der Einführung eines Screenings auf SCID auf der Grundlage der entsprechenden Fachexpertise kann zurückgegriffen werden.</p> <p>Bei dem Neugeborenen-Screening handelt es sich um Regelungen die aktuell 15 Zielerkrankungen umfasst. Eine zeitliche Festlegung (n= Tage) durch den G-BA in der Kinder-RL kann daher nicht erfolgen.</p> <p>Im §18 Absätze 2 und 3 Kinder-RL ist daher</p>	<p>Keine Änderung am Beschlussentwurf.</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
		<p>geregelt, dass eine dem Befund angemessene unverzügliche Abklärungsdiagnostik zu veranlassen ist.</p>	
9	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening</b></p> <p>„In §18 Abs. 2 u. 3 wird bei einem auffälligen Ergebnis im SMA-Screening die Veranlassung einer <i>„...dem Befund angemessene unverzügliche Abklärung und gegebenenfalls Therapieeinleitung...“</i> geregelt. Der damit verbundene erhebliche Aufwand für Organisation, Beratungsleistung und Nachverfolgung sollte als Trackingaufgabe in §25 klar definiert werden. So haben die Auswertung der DGNS-Daten des ENS der Jahre 2006 bis 2018 gezeigt, dass bei ca. 10% der positiven Screeningbefunde keine Kontrollkarte abgenommen wurde oder die Durchführung der Konfirmationsdiagnostik unklar ist. Dieser Anteil liegt beim CF-Screening bei knapp 25% (DGNS-Report 2017). Da anzunehmen ist, dass die Problematik beim SMA-Screening ebenfalls so groß ist, erscheint der DGNS ein strukturiertes Tracking unverzichtbar. Ansonsten wird der Erfolg des ENS insgesamt in Frage gestellt.</p> <p>Die DGNS schlägt daher vor, diesen erheblichen Aufwand für Organisation, Nachverfolgung und Beratungsleistung als Trackingaufgabe in § 25 zu regeln.“</p>	<p>Siehe Nr. 8.</p>	<p>Siehe Nr. 8.</p>
10	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin</b></p> <p>„Jedoch weisen wir darauf hin, dass die Qualifikationen für die Bestätigungsdiagnostik und speziell die Behandlungszentren bisher nicht klar definiert sind.“</p>	<p>Siehe Nr. 8.</p>	<p>Siehe Nr. 8.</p>
11	<p><b>Gesellschaft für Neuropädiatrie</b></p> <p>„Jedoch weisen wir darauf hin, dass die Qualifikationen für die Bestätigungsdiagnostik und speziell die Behandlungszentren bisher nicht klar</p>	<p>Siehe Nr. 8.</p>	<p>Siehe Nr. 8.</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	definiert sind."		
12	<p><b>Arbeitsgemeinschaft für Gen-Diagnostik</b></p> <p>„Zum Ablauf des Screenings haben die Unterzeichner einen kleinen Vorschlag zur Optimierung.</p> <p>Die Wartezeit auf einen Termin in der Neuropädiatrie beträgt unter Umständen mehrere Tage bis Wochen. Wir schlagen vor, die Zeit zwischen Mitteilung des Befunds aus der 1. Trockenblutkarte (TBK) an die Eltern und dem Termin bei einem Neuropädiater für eine Befundbestätigung anhand einer kurzfristig entnommenen Probe für eine 2. TBK zu nutzen. Die 2. TBK kann normal im Neugeborenen-Screening-Prozess mitlaufen.</p> <p>Der im Dokument „Tragende Gründe ...“ vom 8.10.2020 auf Seite 13 aufgezeichnete Algorithmus müsste dementsprechend geändert werden.</p> <p>Nach dem Kasten „Auffälliges Screeningergebnis“ und vor dem Kasten „Vorstellung in einer Einrichtung für neuromuskuläre Erkrankungen“ müssten entsprechende Kästen eingefügt werden:</p> <p>„Terminvereinbarung in einer Einrichtung für neuromuskuläre Erkrankungen“</p> <p>„Befundbestätigung an 2. TBK“</p>	<p>Der Hinweis wird nicht aufgegriffen.</p> <p>Siehe auch Würdigung zu Nr. 8</p> <p>Wie bereits beim Stoffwechselscreening erfolgreich etabliert, soll auch beim Screening auf SMA eine umgehende Vorstellung bei einem Neuropädiater angestrebt werden. Nur so kann eine unverzügliche Abklärungsdiagnostik und eine schnelle Therapieeinleitung erfolgen. Die Abnahme einer 2. Trockenblutkarte ohne entsprechende fachärztliche Beratung und auch ohne medizinische Notwendigkeit kann die Eltern weiter verunsichern.</p>	Keine Änderung am Beschlusssentwurf.

4. § 22 wird wie folgt geändert:

- a. In Absatz 1 Satz 1 werden nach dem Wort „Sichelzellkrankheit“ die Wörter „und 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie“ und nach der Angabe „Nummer 15“ die Angabe „und 16“ eingefügt.
- b. In Absatz 1 Satz 4 und Absatz 5 Satz 4 werden jeweils nach dem Wort „immunologischen“ die Wörter „oder neuromuskulären“ eingefügt.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
13	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening</b></p> <p>„In §22 Abs.1 wird von den Laboren gefordert die Kontaktadressen von neuromuskulären Zentren zu benennen, in</p>	Siehe Nr. 8.	Siehe Nr. 8.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>denen die Abklärungsdiagnostik unverzüglich sichergestellt werden kann (s. tragende Gründe). Der G-BA wird gebeten, darauf hinzuwirken, dass von den Fachgesellschaften sowohl Neuromuskuläre Zentren mit entsprechender Kompetenz als auch molekulargenetische Laboratorien benannt werden, die die Bestimmung der SMN2-Genkopienzahl sowie die Verifizierung der homozygoten SMN1-Deletion zeitnah und valide gewährleisten."</p>		
14	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin</b></p> <p>„Zudem benötigen die akkreditierten Screeninglabore u. E. eine Liste dieser Zentren, welche sie dann jeweils als Empfehlung weitergeben können. Nur eine klare Strukturierung der Konfirmationsdiagnostik und Therapie dieser Kinder in spezialisierten neuromuskulären Zentren kann die notwendige hohe Qualität gewährleisten.“</p>	Siehe Nr. 8.	Siehe Nr. 8.
15	<p><b>Gesellschaft für Neuropädiatrie</b></p> <p>„Zudem benötigen die akkreditierten Screeninglabore u. E. eine Liste dieser Zentren, welche sie dann jeweils als Empfehlung weitergeben können. Nur eine klare Strukturierung der Konfirmationsdiagnostik und Therapie dieser Kinder in spezialisierten neuromuskulären Zentren kann die notwendige hohe Qualität gewährleisten. Es wird vorgeschlagen, dass unter der Federführung der Gesellschaft für Neuropädiatrie in Kooperation mit der DGKJ geeignete Zentren definiert werden.“</p>	Siehe Nr. 8.	Siehe Nr. 8.

5. § 24 wird wie folgt geändert:

- a. In Absatz 1 wird nach dem Wort „Kapillarelektrophorese“ das Wort „und“ durch ein Komma ersetzt und werden nach der Angabe „PCR“ die Wörter „sowie der PCR zum Nachweis einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion“ eingefügt.
- b. In Absatz 2 Buchstabe b wird jeweils nach dem Wort „Kapillarelektrophoresen“ das Wort „und“ durch ein Komma und das Wort „der“ ersetzt und werden nach der Angabe „PCR“ die Wörter „sowie der PCR zum Nachweis einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion“ eingefügt.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
16	<p>Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin</p> <p>„§ 24 (1) Die Erbringung der Laborleistungen nach dieser Richtlinie bedarf einer besonderen fachlichen Qualifikation der erbringenden Ärztin/des erbringenden Arztes, die sowohl spezielle Kenntnisse als auch Erfahrung in der Durchführung der Tandemmassenspektrometrie, der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, der Kapillarelektrophorese, und der quantitativen oder semi-quantitativen PCR sowie der PCR zum Nachweis einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion umfasst.</p> <p>Wir empfehlen die Streichung des Zusatzes „20.000 PCR zur Detektion einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion“ und wie bei den weiteren Analysentechniken die Verwendung eine allgemeinere Formulierung 20.000 qualitative und/oder quantitative PCR.“</p>	<p>Der Hinweis wird aufgegriffen.</p> <p>In der mündlichen Anhörung wurde von Stellungnehmenden erläutert, dass mit der Einführung eines Screenings auf SCID (siehe Beschluss vom 22.11.2018) bereits Erfahrungen mit dem Laborverfahren quantitativen oder semi-quantitativen PCR vorliegen. Die Diagnostik der gegenständlichen Zielerkrankung erfolgt ebenfalls mittels einer quantitativen oder semi-quantitativen PCR. Entsprechend kann auf die Nennung der PCR zum Nachweis einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion verzichtet werden.</p>	<p>Der Beschlussentwurf wird angepasst.</p>
17	<p>Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening</p> <p>„Die in §24 der Kinder-Richtlinie für die Qualifikation des Laborarztes geforderte „...Erbringung von 20.000 PCR zum Nachweis einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion im Jahr“ ....oder das Glaubhaftmachen von der „regelmäßigen Erbringung“...“ über einen Zeitraum von zwei Jahren, welche dem vorgesehenen Tag der Genehmigung vorausgehen...“ ist aus unserer Sicht nicht zielführend und nicht erforderlich. Zum einen ist die notwendige Qualifikation für die PCR-Diagnostik in der aktuellen Version der Richtlinie bereits enthalten und deckt mit</p>	<p>Siehe Nr. 16.</p>	<p>Siehe Nr. 16.</p>



Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>der Formulierung „...quantitativen oder semi-quantitativen PCR...“ die notwendigen Kenntnisse und Techniken für das SMA-Screening bereits mit ab. Zum anderen ist ja bei einer Neu-Einführung davon auszugehen, dass gerade diese Techniken für die „neuen“ Erkrankungen noch nicht flächendeckend seit 2 Jahren ausgeführt werden.“</p>		
18	<p><b>Gendiagnostik-Kommission</b></p> <p>„Bei der Beratung ist der GEKO aufgefallen, dass folgende Forderung in § 24 Qualifikation der Laborärztin/des Laborarztes der Kinder-Richtlinie voraussichtlich nicht von allen Screeninglaboren erfüllbar ist: <u>...„die regelmäßige Erbringung von Tandemmassenspektrometrien, der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie n, der Kapillarelektrophoresen, und der quantitativen oder semiquantitativen PCR sowie der PCR zum Nachweis einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion über einen Zeitraum von zwei Jahren glaubhaft macht, welche dem vorgesehenen Tag der Genehmigung vorausgehen.“</u></p> <p><b>Abschließend ein Hinweis der GEKO zum dargestellten Laborverfahren</b></p> <p>Mit dem gewählten Laborverfahren werden ca. 4% der Kinder mit SMA, jene mit heterozygoter Deletion und Punktmutation, nicht entdeckt. Da sich sowohl die Eltern auch die betreuenden Ärzte in der Regel zunächst auf einen negativen Screeningbefund verlassen, kann diesen Kindern ein Nachteil in Bezug auf eine spätere Diagnose sowie Behandlung entstehen. Sobald ein Hochdurchsatzlaborverfahren zum gleichzeitigen Nachweis von heterozygoten Deletionen und Punktmutation im <i>SMN1</i>-Gen für den Einsatz im Rahmen einer genetischen Reihenuntersuchung verfügbar ist, sollte dieses aus Sicht der GEKO in das Neugeborenen-Screening aufgenommen werden.</p> <p>In diesem Zusammenhang sei nochmals auf die Richtlinie der GEKO zu genetischen Reihenuntersuchungen, III.</p>	<p>Siehe Nr. 16.</p> <p>Gemäß 2. Abschnitt § 7 Absatz 4 der Verfahrensordnung soll der G-BA überprüfen, welche Auswirkungen seine Entscheidungen haben und begründeten Hinweisen nachgehen, dass sie nicht mehr mit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse übereinstimmen.</p> <p>Liegen dem G-BA Hinweise vor, wird er diese prüfen und eine entsprechende Anpassung der</p>	<p>Siehe Nr. 16.</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	2.c) verwiesen: <i>„Sofern der Zweck der genetischen Reihenuntersuchung die Identifikation von rezessiv vererbten Erkrankungen oder gesundheitlichen Störungen ist, <u>steht der Nachweis einer heterozygoten Anlageträgerschaft für solche Erkrankungen oder gesundheitlichen Störungen einer genetischen Reihenuntersuchung nicht entgegen</u>“.</i>	Richtlinie vornehmen.	

6. In § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 2 werden nach dem Wort „immunologischen“ die Wörter „oder neuromuskulären“ eingefügt.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
19	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin <i>„In § 25 sollte als Absatz 4 unbedingt das Tracking als weitere Anforderung an die Labore aufgenommen werden (siehe Begründung zu § 18).“</i>	Derzeit wird das Tracking z.T. von den etablierten Screening-Laboren als auch von bereits existierenden Trackingzentralen übernommen. Die Durchführung ist bundeslandspezifisch geregelt.  Für die Ausgestaltung eines einheitlichen Tracking-Verfahrens wird angestrebt, das gesamte Neugeborenen-Screening dahingehend zu prüfen und entsprechend anzupassen. Die Beratungen sollen im Anschluss an die Beschlussfassungen zu den Einzelzielerkrankungen (Sichelzellerkrankheit, Spinale Muskelatrophie) aufgenommen werden.	Keine Änderung am Beschlussentwurf.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
20	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening</b></p> <p>„In § 25 sollte als Absatz 4 unbedingt das Tracking als weitere Anforderung an die Labore aufgenommen werden (siehe Begründung zu § 18).“</p>	Siehe Nr. 19.	Siehe Nr. 19.
21	<p><b>Gendiagnostik-Kommission</b></p> <p>„Durch die Aufnahme jeder zusätzlichen Zielkrankheit in das ENS erhöht sich die Anzahl der weiter abklärungsbedürftigen Screeningbefunde, so dass eine lückenlose Konfirmationsdiagnostik bei auffälligen Screeningbefunden mit geeigneten Maßnahmen sichergestellt werden sollte, um den Nutzen des ENS nicht zu gefährden.</p> <p>Dieses Tracking zur Nachverfolgung auffälliger Ergebnisse könnte unter § 25 Abs. 4 als Aufgabe den Screeninglaboren, soweit möglich in Zusammenarbeit mit regionalen Trackingzentren, zugeordnet werden (s. a Hinweise der GEKO zu dem Neugeborenen-Screening auf Sichelzellerkrankheit vom 06.08.2020).“</p>	Siehe Nr. 19.	Siehe Nr. 19.
22	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin</b></p> <p>„Zur Sicherstellung einer hohen Prozessqualität sind ferner ein Tracking der kontrollbedürftigen Befunde sowie die kontinuierliche Evaluation des Screeningprozesses durch ein Trackingzentrum unbedingt erforderlich. Dieser, für das gesamte Neugeborenen-Screening essenzielle, bislang nicht umfassend geregelte und in der Folge uneinheitlich und oft defizitäre Bereich, gewinnt leider mit der Einführung jeder neuen Zielkrankheit zunehmend an Bedeutung. Es ist davon auszugehen, dass der Anteil der lost to follow-up-Fälle, also der Fälle, die der Nachbeobachtung entgehen, mit der Zunahme der notwendigen Abklärungen steigen wird. Die betroffenen Kinder profitieren dadurch nicht vom Screening und sind in ihrer Entwicklung benachteiligt. Nicht in allen Bundesländern und in unterschiedlicher Intensität werden überfällige</p>	Siehe Nr. 19.	Siehe Nr. 19.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Kontrolluntersuchungen angemahnt, da die dafür notwendigen Strukturen wiederum unterschiedlich bis teilweise gar nicht finanziert werden. Durch ein Tracking werden bei optimalen Prozessen im Stoffwechselscreening bis zu 99% der auffälligen Befunde abgeklärt und die Effektivität der Screeningprogramme erheblich erhöht. Dies betrifft ganz besonders Kinder aus sozial benachteiligten Verhältnissen und mit Migrationshintergrund."</p>		
23	<p><b>Gesellschaft für Neuropädiatrie</b></p> <p>„Zur Sicherstellung einer hohen Prozessqualität sind ferner ein Tracking der kontrollbedürftigen Befunde sowie die kontinuierliche Evaluation des Screeningprozesses durch ein Trackingzentrum unbedingt erforderlich. Dieser, für das gesamte Neugeborenscreening essenzielle, bislang nicht umfassend geregelte und in der Folge uneinheitlich und oft defizitäre Bereich, gewinnt leider mit der Einführung jeder neuen Zielkrankheit zunehmend an Bedeutung. Es ist davon auszugehen, dass der Anteil der lost to follow-up-Fälle, also der Fälle, die der Nachbeobachtung entgehen, mit der Zunahme der notwendigen Abklärungen steigen wird. Die betroffenen Kinder profitieren dadurch nicht vom Screening und sind in ihrer Entwicklung benachteiligt. Nicht in allen Bundesländern und in unterschiedlicher Intensität werden überfällige Kontrolluntersuchungen angemahnt, da die dafür notwendigen Strukturen wiederum unterschiedlich bis teilweise gar nicht finanziert werden. Durch ein Tracking werden bei optimalen Prozessen im Stoffwechselscreening bis zu 99% der auffälligen Befunde abgeklärt und die Effektivität der Screeningprogramme erheblich erhöht. Dies betrifft ganz besonders Kinder aus sozial benachteiligten Verhältnissen und mit Migrationshintergrund.“</p>	Siehe Nr. 19.	Siehe Nr. 19.

7. Anlage 3 wird wie folgt geändert:

- a. Die Überschrift „Elterninformation zur Früherkennung von angeborenen Störungen des Stoffwechsels, des Hormon-, des Blut- und des Immunsystems bei Neugeborenen“ wird wie folgt gefasst:

„Elterninformation zur Früherkennung von angeborenen Störungen des Stoffwechsels, des Hormon-, des Blut-, des Immunsystems und des neuromuskulären Systems bei Neugeborenen“.

- b. In dem Abschnitt nach der Überschrift „Auf welche Krankheiten wird untersucht?“ werden in Satz 1 nach dem Wort „Sichelzellkrankheit“ ein Komma und die Wörter „Spinale Muskelatrophie (SMA)“ eingefügt.

- c. Der Abschnitt nach der Überschrift „Können diese Krankheiten geheilt werden?“ wird wie folgt geändert:

- aa. In Satz 1 werden nach dem Wort „endokrinen“ die Wörter „und neuromuskulären“ eingefügt.

- bb. In Satz 3 wird das Wort „Einnahme“ durch das Wort „Verabreichung“ ersetzt.

*[Änderung unter Buchstabe d. unter Vorbehalt der Prüfung der GEKO gem. § 16 Abs. 2 GenDG]*

- d. In dem Abschnitt „Seit dem Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes im Jahr 2010 werden von der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) beim Robert-Koch-Institut neu aufzunehmende Reihenuntersuchungen für genetisch bedingte Erkrankungen bewertet. Für die Reihenuntersuchungen auf Tyrosinämie Typ I, schwere kombinierte Immundefekte (SCID) und Sichelzellkrankheit hat die GEKO die Einführung der Screenings befürwortet.“ werden die Wörter „Immundefekte (SCID) und Sichelzellkrankheit“ durch die Wörter „Immundefekte (SCID), Sichelzellkrankheit und Spinale Muskelatrophie (SMA)“ ersetzt.

- e. Nach dem Abschnitt „Verformung der roten Blutzellen (Sichelzellen) führt zu Blutarmut, einer erhöhten Zähflüssigkeit des Blutes und einer schlechteren Sauerstoffversorgung der Organe. Langfristig Organschädigung. Akute Komplikationen u. a. Hirninfarkt, Nierenversagen, Milzinfarkt, Blutvergiftung und Blutarmut. Behandlungsansatz umfasst Aufklärung und Anleitung zu Verhaltensmaßnahmen, Infektionsprophylaxe (z. B. Impfungen), Gabe von Hydroxycarbamid, ggf. Transfusionen und ggf. als weiterer Behandlungsansatz die Stammzelltransplantation. Unbehandelt kann es etwa ab dem 3. Lebensmonat zu Symptomen kommen (Häufigkeit ca. 1/3 950).“ wird folgender Abschnitt eingefügt:

„Spinale Muskelatrophie (SMA)

Mangel eines bestimmten Proteins (survival motor neuron (SMN) Protein) führt zu einer zunehmenden Muskelschwäche mit rückläufiger Entwicklung der Motorik und Einschränkung der Lungenfunktion. Die Therapie erfolgt medikamentös und symptomatisch (physiotherapeutisch, rehabilitativ, orthopädisch, psychologisch). Die ersten Krankheitssymptome bei Kindern mit infantiler SMA (der häufigsten und schwersten Ausprägung) treten bis zum 6. Lebensmonat auf. Unbehandelt versterben die betroffenen Kinder innerhalb von 1 bis 2 Jahren (Häufigkeit ca. 1/6 000 bis 1/11 000).“

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
24	Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening		

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>„Im letzten Satz der Elterninformation zu SMA heißt es: „Unbehandelt versterben die betroffenen Kinder innerhalb von 1-2 Jahren“. Da dies nur für Kinder mit infantiler SMA gilt, schlägt die DGNS folgende Formulierung vor: „Unbehandelt versterben diese Kinder innerhalb von 1-2 Jahren.““</p>	<p>Der Hinweis wird aufgegriffen.</p>	<p>Der Beschlussentwurf wird entsprechend angepasst.</p>
25	<p><b>Gendiagnostik-Kommission</b></p> <p>„Im letzten Satz der Elterninformation zu SMA heißt es: „Unbehandelt versterben die betroffenen Kinder innerhalb von 1-2 Jahren“. Da dies nur für Kinder mit infantiler SMA gilt, schlägt die GEKO folgende Formulierung vor: „Unbehandelt versterben diese Kinder innerhalb von 1-2 Jahren.““</p> <p>„Das GenDG regelt nach § 9 die Inhalte der Aufklärung vor einer genetischen Untersuchung. Die GEKO hat auf dieser Grundlage die vorgelegte Elterninformation des G-BA für die genetischen Reihenuntersuchungen im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings mehrfach geprüft. Die wichtige und notwendige Information, dass SCD und SMA wie auch die meisten untersuchten Zielkrankheiten des Erweiterten Neugeborenen-Screenings genetisch bedingt sind, ist nun Teil der Elterninformation.</p> <p>Die GEKO begrüßt die Anpassung der Elterninformation.“</p>	<p>Siehe Nr. 24.</p> <p>Die Zustimmung wird zur Kenntnis genommen.</p>	<p>Siehe Nr. 24.</p>
26	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin</b></p> <p>„Wir empfehlen zudem folgende Änderung in der Formulierung der entsprechenden Elterninformation (S. 12):</p> <p>Spinale Muskelatrophie (SMA) Mangel eines bestimmten Proteins (survival motor neuron (SMN) Protein) führt zu einer zunehmenden Muskelschwäche mit rückläufiger Entwicklung der Motorik und Einschränkung der Lungenfunktion. Die Therapie erfolgt medikamentös und symptomatisch (physiotherapeutisch, rehabilitativ, orthopädisch, psychologisch). Die ersten Krankheitssymptome bei</p>	<p>Siehe Nr. 24 und entsprechende Umsetzung.</p>	<p>Siehe Nr. 24.</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	Kindern mit infantiler SMA (der häufigsten und schwersten Ausprägung) treten bis zum 6. Lebensmonat auf. Unbehandelt versterben die von dieser schwersten Form betroffenen Kinder innerhalb von 1 bis 2 Jahren (Häufigkeit ca. 1/6 000 bis 1/11 000)"		
27	<p><b>Gesellschaft für Neuropädiatrie</b></p> <p>„Wir empfehlen zudem folgende Änderung in der Formulierung der entsprechenden Elterninformation (S. 12):</p> <p>Spinale Muskelatrophie (SMA) Mangel eines bestimmten Proteins (survival motor neuron (SMN) Protein) führt zu einer zunehmenden Muskelschwäche mit rückläufiger Entwicklung der Motorik und Einschränkung der Lungenfunktion. Die Therapie erfolgt medikamentös und symptomatisch (physiotherapeutisch, rehabilitativ, orthopädisch, psychologisch). Die ersten Krankheitssymptome bei Kindern mit infantiler SMA (der häufigsten und schwersten Ausprägung) treten bis zum 6. Lebensmonat auf. Unbehandelt versterben die von dieser schwersten Form betroffenen Kinder innerhalb von 1 bis 2 Jahren (Häufigkeit ca. 1/6 000 bis 1/11 000)"</p>	Siehe Nr. 24 und entsprechende Umsetzung.	Siehe Nr. 24.

- ii. Die Änderungen treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft. Sie sind erst nach Ablauf von sechs Monaten ab ihrem Inkrafttreten anzuwenden. Bis zu diesem Zeitpunkt gilt die Richtlinie in ihrer vor dem Inkrafttreten dieses Beschlusses geltenden Fassung.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
28	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin</b></p> <p>„Wir möchten abschließend darauf hinweisen, dass für die Einführung des SMA-Screenings ein Zeitaufwand von 4-6 Monate erforderlich ist.“</p>	Der Beschlussentwurf sieht die Regelung vor, dass die Änderungen der Richtlinie erst nach Ablauf von sechs Monaten ab ihrem Inkrafttreten anzuwenden sind.	Keine Änderung am Beschlussentwurf.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
		Damit soll dem entstehenden Zeitaufwand bei der Einführung des SMA-Screenings Rechnung getragen werden.	
29	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening</b></p> <p>„Die Einführung einer neuen Zielkrankheit und die Umsetzung für alle Neugeborenen erfordert auf Seiten der Labore erhebliche organisatorische und methodische Vorbereitungen. Diese können erst mit der Regelung in der Richtlinie begonnen werden. Die Labore benötigen daher für die Beschaffung der Hardware und Implementierung der Methode ca. 6 Monate, nachdem die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf SMA beschlossen wurde.“</p>	Siehe Nr. 28.	Siehe Nr. 28.



**3. Weitere nicht zum Beschlussentwurf gehörende Hinweise der Stellungnehmer**

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
30	<p>Deutsche Gesellschaft für Humangenetik</p> <p>„Seite: 3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bitte streichen in der Tabelle „&lt;/= 3; stattdessen: ≥18 Lebensmonate</li> </ul> <p>Als Referenz kann hier die vom internationalen SMA-Konsortium erarbeitete Publikation Mercuri et al 2018 PMID 29290580 zitiert werden. Patienten mit SMA III können auch nach dem 3 LJ Symptome aufweisen.</p> <p>Seite: 10</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bitte streichen „unter 10%“; stattdessen:</li> <li>ca. 50% (CMAP = mean 2.69) anstelle von 5.5 bei Kontrollen bzw. 0,5 bei symptomatischen SMA1 Kinder mit 2 SMN2 Kopien.</li> </ul> <p>Für präsymptomatische Kinder siehe NURTURE Studie (De Vivo et al Neuromuscular Disorders 2019 PMID 31704158) und für Kontrollen und symptomatische Kinder (Kolb et al 2016 (Ihre Ref 12, Seite 10)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bitte CMAPs der symptomatischen Kinder einfügen:</li> </ul>	<p>Der Hinweis wird aufgegriffen.</p> <p>Auf der Grundlage der Publikation von Verhaart et al., Orphanet Journal of Rare Disease, 2017 wurden die Angaben in der Tabelle angepasst.</p> <p>Der Hinweis wird nicht aufgegriffen.</p> <p>Es wird nicht das CMAP von präsymptomatischen Kindern dargestellt, sondern das der Kinder, die eine präsymptomatische Diagnose erhalten haben und bei denen es in den ersten Lebenswochen zu einem Abfall auf unter 10 % des Normwerts kommt.</p> <p>Der Hinweis wird nicht aufgenommen. Auf der Grundlage der Studienergebnisse wird keine Unterscheidung zum Verlauf vorgenommen.</p>	<p>Die Tragenden Gründe werden entsprechend angepasst.</p> <p>Keine Änderung der Tragenden Gründe.</p> <p>Keine Änderung der Tragenden Gründe.</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bitte streichen „ nur in einem sehr begrenzten Maß“ stattdessen: Da untergegangene Motoneurone nicht regenerierbar</li> <li>Kommentar: mir ist keine Arbeit bekannt in der ein untergegangenes Motoneuron regeneriert werden kann. Daher ist es wichtig den Untergang der Motoneurone so früh wie möglich zu stoppen. Jeder Tag zählt!!!</li> </ul> <p>Seite: 15</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bitte einfügen: als auch spezialisierte neuromuskuläre humangenetische und pädiatrische Einrichtungen“</li> </ul>	<p>Der Hinweis wird aufgegriffen.</p> <p>Nach aktuellem medizinischen Erkenntnisstand über die Regeneration von Motoneuronen aufgrund der neuartigen Therapien liegen noch keine Daten vor.</p> <p>Der Hinweis wird nicht aufgegriffen.</p> <p>In den Tragenden Gründen wird auf die Multiprofessionalität hingewiesen. Das schließt Humangenetiker ein.</p>	<p>Die Tragenden Gründe werden entsprechend angepasst.</p> <p>Keine Änderung der Tragenden Gründe.</p>
31	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin</b></p> <p>„§ 27 Laborleistungen: Mustervordrucke nach Anlage 4 (§27 ab. 1) sind nicht mehr gebräuchlich.“</p> <p>„§ 28 Anpassung: Für das Screening auf SMA ist aus fachlicher Sicht eine Evaluation nach frühestens 3 Jahren sinnvoll, um belastbare Aussagen zu den Qualitätsparametern machen zu können.“</p>	<p>Dieser Hinweis wird bei der Überprüfung des gesamten Neugeborenen-Screenings berücksichtigt werden. Diese soll sich an die gegenständliche Beschlussfassung anschließen.</p> <p>Der Hinweis wird aufgegriffen. Der § 28 Kinder-RL regelt die Evaluation des gesamten Neugeborenen-Screenings. Der G-BA erhält einen jährlichen Screeningreport (<a href="https://www.screening-dqns.de/reports.php">https://www.screening-dqns.de/reports.php</a>) zum Neugeborenen-</p>	<p>Keine Änderung des Beschlussentwurfs.</p> <p>Die Tragenden Gründe werden entsprechend angepasst.</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
		Screening. Eine Erstevaluation für das Screening auf SMA ist frühestens 3 Jahre nach Einführung vorgesehen.	
32	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening</b></p> <p>„§27 Laborleistungen: Mustervordrucke nach Anlage 4 (§27 ab. 1) sind nicht mehr gebräuchlich.“</p> <p>§28 Anpassung: Hier wird eine Überprüfung des Erfolges des Neugeborenen-Screenings nach spätestens 2 Jahren gefordert. Die DGNS begrüßt, dass in den Tragenden Gründen eine Evaluation nach 3 bis spätestens 5 Jahren vorgesehen ist.“</p>	<p>Siehe Nr. 31.</p> <p>Siehe Nr. 31.</p>	<p>Siehe Nr. 31.</p> <p>Siehe Nr. 31.</p>
33	<p><b>Gendiagnostik-Kommission</b></p> <p>„In Bezug auf §§ 26 und 28 der Kinder-Richtlinie möchte die GEKO darauf hinweisen, dass in der Neufassung ihrer Richtlinie zu den genetischen Reihenuntersuchungen in Abschnitt III Nr. 6 und Nr. 7 die Anforderungen an die Qualitätssicherung und Evaluation formuliert sind. Die GEKO begrüßt, dass in den Tragenden Gründen zum Beschlussentwurf unter 2.6 auf die Evaluation hingewiesen wird. In der Neufassung ihrer Richtlinie zu genetischen Reihenuntersuchungen (Abschnitt III.7.e) fordert die GEKO, dass ein Evaluationskonzept bereits vor Einführung einer neuen Reihenuntersuchung erstellt wird, um den jeweils aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik sicherzustellen.“</p>	<p>Um den Erhalt der Gesamtstruktur des Neugeborenen-Screenings zu gewährleisten, wird eine ausführliche Beratung zur Struktur, den Prozessen und Ergebnisse des gesamten Neugeborenen-Screenings im G-BA angestrebt. Diese soll sich an die Beschlussfassungen zur Sichelzellerkrankheit und dem Screening auf SMA anschließen.</p>	<p>Keine Änderung am Beschlussentwurf.</p>
34	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin</b></p> <p>„In der Darstellung der tragenden Gründe, auf denen der Beschlussentwurf basiert, sind zwei Aspekte erwähnt, die wir gerne kommentieren möchten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Während bei Kindern mit 1 - 3 SMN2-Kopien weitestgehend Konsens</li> </ul>	<p>Die Hinweise werden derzeit nicht aufgegriffen.</p>	<p>Aus den Hinweisen ergibt sich kein Änderungsbedarf für den gegenständlichen Beschlussentwurf.</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>besteht, dass eine Therapie z.B. mit Nusinersen oder Zolgensma durchgeführt werden sollte, ist das bei Kindern mit einer höheren SMN2-Kopien-Zahl weniger eindeutig. Es gibt zu wenig Daten zur Frage, wann der beste Zeitpunkt für den Beginn einer Behandlung bei diesen Patienten ist. Hier besteht dringender weiterer Forschungsbedarf bezüglich des Krankheitsverlaufs, der über methodisch hochwertige Register, wie bspw. SMArtCare erfolgen sollte. Des Weiteren sind diese Situationen äußerst herausfordernd in Bezug auf die ärztlich-elterliche Entscheidungsfindung im Spannungsfeld zwischen weitreichenden gesundheitlichen Konsequenzen einerseits und einem hohen Maß an Ungewissheit andererseits. Auch hier sollte wissenschaftlich mit Methoden der Versorgungsforschung die Erfahrungen Betroffener und die Determinanten der Entscheidungen untersucht werden.</p> <p>• Durch das NG-Screening werden Kinder i.d.R. präsymptomatisch identifiziert, um sie mit der Aussicht auf ein besseres Outcome früh behandeln zu können. Für die Beratung der Familien ist in dieser Situation möglicherweise ein anderes Vorgehen notwendig als bei Eltern, die mit symptomatischen Kindern in einem Zentrum Hilfe suchen. Es erscheint uns wichtig, für diese Situation wissenschaftlich fundierte Strategien zu entwickeln, damit Familien bei dieser weiterhin schweren Erkrankung früh kompetent werden und im Sinne ihres Kindes agieren können.</p> <p>Diese beiden Aspekte könnten gut im Rahmen der Evaluation des Neugeborenen-Screenings mituntersucht werden. Möglicherweise ergeben sich aus dem Blickwinkel anderer Fachgesellschaften weitere neue Fragestellungen, die sich nach der Einführung des NG-Screenings ergeben werden. Die DGSPJ möchte daher anregen, dass an der Entwicklung des</p>		

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	geplanten Evaluationskonzepts interessierte Fachgesellschaften beteiligt werden, damit das NG-Screening in seinen vielfältigen Auswirkungen evaluiert werden kann."		

## B-7 Mündliche Stellungnahmen

Die stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen wurden mit der Übermittlung der Unterlagen zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme darüber informiert, dass der UA MB die Anhörung in seiner Sitzung am 12. November 2020 durchführen wird. Die Einladung wurde vor diesem Hintergrund unmittelbar nach Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme oder spätestens sechs Tage vor der Anhörung übersandt.

### B-7.1 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerFO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerFO (abrufbar unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 12. November 2020 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Arbeitsgemein- schaft für Gen-Diag- nostik	Herr Dr. Cirak	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Deutsche Gesell- schaft für Humange- netik	Frau Prof. Dr. Wirth	ja	nein	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesell- schaft für Kinder- und Jugendmedizin	Herr Prof. Dr. Hoff- mann	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche Gesell- schaft für Klinische Chemie und Labo- ratoriumsmedizin	Frau Prof. Dr. Ceglarek	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Deutsche Gesell- schaft für Neugebo- renenscreening	Herr Dr. Blanckstein	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Deutsche Gesell- schaft für Sozialpä- diatrie u. Jugend- medizin	Herr Dr. Langer	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Gendiagnostik- Kommission	Frau Dr. Nennstiel	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Gesellschaft für Neuropädiatrie	Herr Prof. Dr. Müller- Felber	nein	ja	ja	nein	nein	nein

**Frage 1: Anstellungsverhältnisse**

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

**Frage 2: Beratungsverhältnisse**

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

**Frage 3: Honorare**

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

**Frage 4: Drittmittel**

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

**Frage 5: Sonstige Unterstützung**

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

**Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile**

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

## B-7.2 Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Wortprotokoll



## **einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie**

Vom 12. November 2020

<b>Vorsitzende:</b>	Frau Dr. Leigemann
<b>Beginn:</b>	11:21 Uhr
<b>Ende:</b>	13:34 Uhr
<b>Ort:</b>	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses



**Teilnehmer der Anhörung**

Arbeitsgemeinschaft für Gen-Diagnostik e. V. (AGD):  
Herr Dr. Cirak

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH):  
Frau Prof. Dr. Wirth

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ):  
Herr Prof. Dr. Hoffmann

Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V.  
(DGKL):  
Frau Prof. Dr. Ceglarek

Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening (DGNS):  
Herr Dr. Blankenstein

Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie u. Jugendmedizin e.V. (DGSPJ):  
Herr Dr. Langer

Gendiagnostik-Kommission (GEKO):  
Frau Dr. Nennstiel

Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP):  
Herr Prof. Dr. Müller-Felber

Beginn der Anhörung: 11:21 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ich möchte Sie im Namen des Gemeinsamen Bundesausschusses, Unterausschuss Methodenbewertung, zur zweiten mündlichen Anhörung am heutigen Tag begrüßen. Es geht um die Aufnahme einer weiteren Untersuchung in das Neugeborenen-Screening, konkret geht es hier um den Test auf spinale Muskelatrophie.

Wir haben einen großen Kreis von Anzuhörenden, die sich angemeldet haben. Ich würde jetzt versuchen herauszufinden, wer anwesend ist.

*[Begrüßung der Teilnehmer und technische Vorbemerkungen]*

Noch einmal ein herzliches Willkommen im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu dieser mündlichen Anhörung.

Zuerst ein paar Vorbemerkungen meinerseits: Wir haben Ihre Stellungnahmen gelesen und uns sehr umfassend damit beschäftigt, sodass ich Sie bitte, sich in Ihren Wortbeiträgen auf die wesentlichen Aspekte zu konzentrieren, damit wir vielleicht auch noch die Chance haben, uns zu einzelnen Punkten auszutauschen.

Wir haben für diese Anhörung insgesamt 60 Minuten vorgesehen. Wir erzeugen von dieser Anhörung eine Aufzeichnung und anschließend ein Wortprotokoll. Ich hoffe, dass Sie damit einverstanden sind, ansonsten hätten Sie jetzt die Chance zu widersprechen.

Zu meiner Person: Mein Name ist Monika Lelgemann. Ich bin unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und unter anderem Vorsitzende des Unterausschusses Methodenbewertung, in dem die Kinder-Richtlinie angesiedelt ist.

Es kann jetzt losgehen, und die Frage ist: Wer möchte beginnen? Vielleicht für die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, Frau Professor Wirth.

**Frau Prof. Dr. Wirth (GfH):** Ganz herzlichen Dank, dass es so weit gekommen ist. Ich glaube vonseiten der Gesellschaft für Humangenetik unterstützen wir das natürlich enorm, dass wir hoffentlich bald ein Neugeborenen-Screening haben werden. Entscheidend ist natürlich, dass die Eltern der identifizierten Individuen aufgeklärt und genetisch beraten werden, und es natürlich nicht einfach nur so passiert. Sondern, dass man wirklich nachhaltig wie für jede genetische Erkrankung auch darauf achtet, dass das passiert.

Ansonsten ist uns sehr wichtig – wir wissen natürlich von der Genetik her, dass die Diagnostik manchmal ein bisschen Probleme macht –, dass das sehr sorgfältig gemacht wird. Wir haben uns überlegt, dass es vielleicht sogar möglich ist, dass man dafür eine Art Referenzzentren führt. Es werden ja nicht so viele Patienten, denn je mehr man es streut, desto komplizierter wird das Ganze.

Das heißt, es wäre nicht verkehrt, wenn es in Deutschland ein paar Zentren gäbe, wo man sich wirklich einigt, dass diese Zentren das Ganze so schnell wie möglich – auch das ist sehr, sehr wichtig – durchführen und so zuverlässig wie möglich durchführen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Frau Professor Wirth.

**Frau Prof. Dr. Wirth (GFH):** Aus persönlicher und wissenschaftlicher Sicht kann ich vielleicht nur noch hinzufügen, dass es mir absolut wichtig ist, dass im Prinzip jedes Individuum in der Nähe des Neugeborenen, das mit einer Deletion identifiziert wird, für eine Therapie zum Zuge kommt. Man sollte nicht glauben, dass man bei Menschen mit vier Kopien Zeit hat. Man hat eigentlich auch bei diesen Menschen nicht Zeit, weil die Motoneuronen kaputt gehen, und zwar sehr, sehr schnell. Je eher wir retten, desto besser ist es. – Danke sehr!

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Frau Professor Wirth. – Möchten Sie fortfahren, Frau Dr. Nennstiel von der Gendiagnostik-Kommission?

**Frau Dr. Nennstiel (GEKO):** Ja. – Die Gendiagnostik-Kommission weist noch einmal darauf hin, wie wichtig auch bei dieser Krankheit ein Tracking ist. Denn es ist so, dass beim Stoffwechselscreening bei der weiteren Abklärung des Stoffwechselzentrums es relativ gut läuft. Aber wir haben gesehen, dass bei allen anderen Krankheiten, wo das nicht in den alten Bahnen läuft, das Tracking doch sehr wichtig ist.

Ich habe noch einen Vorschlag: Vielleicht wäre es für zukünftige Richtlinien ganz sinnvoll, wenn man die Elterneinwilligung schon bei der Datenübermittlung an das Labor bei der Konfirmationsdiagnostik mit einbinden könnte, sodass für die Qualitätssicherung schon eine Einwilligung vorhanden ist – dies nur als Vorschlag.

Ansonsten ist die Gendiagnostik-Kommission sehr erfreut, dass zumindest in den Tragenden Gründen die Evaluation mehr angesprochen ist. Wir hoffen, dass sie dann auch stattfindet. – Vielen Dank!

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Wir haben ja schon angedeutet, dass wir dazu auch ein gesondertes Verfahren mit Beschluss und allem Drum und Dran fassen wollen. – Vielen Dank, Frau Dr. Nennstiel. Ich gebe jetzt weiter an die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Herr Professor Hoffmann.

**Herr Prof. Dr. Hoffmann (DGKJ):** Im Wesentlichen bestätige ich vor allem den großen Punkt, den Frau Nennstiel gemacht hat. – Das Tracking ist essenziell und bei dieser Krankheit sicher noch einmal auf einem anderen Niveau als bei anderen. Wir haben relativ gute Erfahrungen gemacht beim SCID, aber das ist ein viel kleinerer Bereich; da ist uns die Struktur unserer Fachgesellschaft zupassgekommen. Es gibt eben leider viel mehr neurologisch kranke Kinder als mit schweren Immundefekten, sodass das der Grund für eine gute Struktur ist, die von alleine bei einer sehr guten Mitarbeit der Fachgesellschaften möglich wurde. Es kann sein, dass es in der Neuropädiatrie einfach viel schwerer ist, weil es viel größere und viel mehr Zentren gibt.

Für den Einstieg in ein gezieltes Tracking sollte auch mit der Möglichkeit, dass die Eltern zustimmen, gleich mit dem nächstliegenden Zentrum, natürlich nach Absprache mit den Eltern – die Screeninglabore haben ja kein Interesse zu agieren, um ein Zentrum zu bevorzugen –, ein direkter Kontakt geschaffen werden können. – Dazu kann sicher Herr Müller-Felber nachher etwas sagen. – So war es auch im Pilotprojekt. Bei diesem doch besonders schwierigen Medikament [*Anm.: Zolgensma*] gibt es immer wieder große Probleme bei der Kommunikation, wenn es über Ecken gespielt wird, über die Geburtseinrichtungen, die sich inhaltlich gar nicht mehr zuständig fühlen. Sie sind auch inhaltlich nicht eingedacht, muss man ehrlicherweise sagen. Das ist aber bei der Komplexität, die zugenommen hat, nicht unbedingt ihre Schuld.

Das Screeningverfahren ist absolut nötig. Es wäre ein Segen, und es würde unsere Screening-Strukturen und die Outcomes, also die Qualität der Untersuchungen, noch einmal wesentlich verbessern. Ich will gar nicht davon zu sprechen, dass man natürlich bei jemanden, der auf diesem Weg ansonsten verloren gehen würde, der gar nichts vom Screening gehabt hat, weil er im Grunde keinen Kontakt zu dem kompetenten neuromuskulären Zentrum hat, in diesem Falle bei der SMA, auch das Screening nicht hätte machen müssen. Das ist sicher ein übergeordneter, aber hier jetzt besonders kritischer Punkt. Das kann ich nur noch einmal betonen.

Ich habe noch eine Frage: Wie ist die endgültige Entscheidung bezüglich der Methoden gewesen? Denn wir und auch andere hatten gesagt, dass wir es gerne offenhalten würden. – Das ändert aber nichts daran, dass wir einen wunderbaren, neuen, wichtigen Zusatz haben –. Aber ich hatte nicht die Information bekommen, wie der Stand jetzt ist.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Wenn Sie mir das gestatten, würde ich Ihre Frage jetzt erst einmal zurückstellen wollen und erst einmal in der Rednerliste fortfahren.

**Herr Prof. Dr. Hoffmann (DGKJ):** Ja. Dann bin ich fertig. – Danke!

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank! – Ich möchte jetzt in der Rednerliste mit Herrn Professor Müller-Felber von der Gesellschaft für Neuropädiatrie fortfahren.

**Herr Prof. Dr. Müller-Felber (GNP):** Natürlich gibt es auch von unserer Seite große Erleichterung und große Freude, dass dieses Screening jetzt hoffentlich doch mehr oder weniger vor der Tür steht. – Tracking ist auch aus unserer Sicht ein ganz wesentlicher Punkt. Es ist auch schon alles dazu gesagt worden.

Der zweite Punkt ist: Aus unserer Sicht wäre es sehr wünschenswert, dass ein paar dezidierte Zentren zumindest vorgeschlagen werden, damit die Patienten tatsächlich in Expertenzentren kommen. Die Frage ist komplex; die Therapien, die dranhängen, sind komplex und auch sehr aufwendig. Das heißt, es macht durchaus einen Sinn, dass die Kinder in einem dezidierten neuromuskulären Zentrum betreut werden.

Ein Vorschlag wäre, dass die GNP beispielsweise gemeinsam mit der DGKJ schon überlegt, wie man Auswahlkriterien schafft, wie man ein Auswahlgremium schafft, um tatsächlich hier einigermaßen flächendeckend die Zentren bereitstellen zu können, aber andererseits auch die Qualität sicherstellen zu können.

Ein weiterer Punkt, den hat Herr Hoffman auch schon angesprochen: Aus unserer Sicht wäre es wünschenswert, dass wir – wie im Pilotprojekt auch schon – die Patienten oder die Familien direkt kontaktieren können. Es hat sich doch gezeigt, dass in dieser komplexen Materie die meisten Geburtshelfer und geburtshilflichen Kliniken überfordert sind. Es ist auch ziemlich schwierig, dort den Ansprechpartner zu finden, der die Blutentnahme gemacht hat. Das sind oft ziemliche Irrungen und Wirrungen. Also, wenn es irgendwie möglich ist, wäre es tatsächlich sinnvoll, dass wir als Zentren die Informationen bekommen, um direkt die Familie zu kontaktieren, direkt mit der Familie innerhalb von ein, zwei Tagen den Vorstellungstermin zur Einleitung der Bestätigungsdiagnostik zu machen. Natürlich muss nachher auch jeweils dieses Zentrum mit einem genetischen Labor kooperieren, das sicherstellt, dass innerhalb sehr kurzer Zeit eine Bestätigungsdiagnostik inklusive SMN2-Genkopienzahlbestimmung möglich ist.

Wir haben gemeinsam in einem Katalog definiert, was wir glauben, was die Grundvoraussetzungen für diese Zentren sind, damit man eine vernünftige einheitliche Entscheidung treffen kann. Das wäre aus unserer Sicht ein ganz wesentlicher Punkt. – Das waren die zwei wesentlichen Aspekte.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Herzlichen Dank, Herr Professor Müller-Felber. – Ich würde jetzt mit Herrn Dr. Blankenstein für die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-screening weitermachen wollen.

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Vielen Dank! – Auch die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-screening begrüßt die Einführung eines Screenings auf spinale Muskelatrophie. Wir haben noch ein paar Punkte anzumerken.

Wir glauben, dass mit der zunehmenden Zahl von Screeningerkrankungen, es nicht notwendig ist, dass man jeweils für die Qualifikation des Laborarztes die spezielle Krankheit zwanzigtausendmal nachweisen muss, denn wir führen diese Screenings neu ein. Man kann das jetzt nicht von den Menschen erwarten, die das nachher praktisch schon seit zwei Jahren machen; das wird auch nicht vergütet und nicht umgesetzt. Wenn wir ehrlich sind, ist es methodisch sehr ähnlich zum SCID-Screening. Das heißt, wir haben mit der Methode schon umfangreiche Erfahrungen. Man muss im Prinzip dann einen anderen Weg finden. Ich finde es in Ordnung, wenn man sagt: Man muss grundsätzlich Erfahrung mit der Methode haben. Aber jetzt ein paar zwanzigtausendmal einen anderen Primer schon angewendet zu haben, ist unserer Meinung nach nicht unbedingt notwendig.

Folgender Punkt ist auch schon angesprochen worden: Wir sehen in § 18 – das haben Herr Müller-Felber und Herr Hoffmann auch schon gesagt –, die zeitkritische Frage der genetischen Konfirmationsdiagnostik. Wenn ich auf die Internetseiten der genetischen Labore schaue, dann sagen sie alle, dass das drei bis sechs Wochen dauert. Wenn wir das Screening in 48 Stunden fertig haben und ich mir als behandelnder Kinderarzt vorstelle, die Familie bleibt dann drei bis sechs Wochen alleine bis das konfirmiert ist und wissend, dass möglicherweise Motoneuronen zugrundgehen, dann ist das nicht akzeptabel. Wir müssen in irgendeiner Form sicherstellen, dass es Wege gibt, dass das in einer vergleichbar schnellen Zeit erledigt wird.

Wir sind auch unbedingt dafür, dass ein Tracking stattfindet und auch so stattfindet, dass nach Möglichkeit die Zentren direkt eingebunden sind. Man kommt dann in gewisser Weise in einen kleinen Konflikt mit dem Gendiagnostikgesetz, dass man vielleicht über eine Einwilligungsförmulierung abfinden kann. Wir haben aber die Erfahrung gemacht, dass die Zufriedenheit der Eltern deutlich größer ist, wenn sie direkt mit einem echten Experten kommunizieren und nicht von irgendeinem Menschen aus der Entbindungsklinik mitgeteilt bekommen: Ihr Kind ist schwer krank; ich weiß auch nicht, was das ist. – Das hilft der Familie nicht weiter und ist auch nicht zielführend. Insofern, denke ich, unterstützen wir unbedingt, was Herr Müller-Felber gesagt hat.

Ich denke zur Evaluation muss unbedingt sichergestellt sein, dass die Daten zur Evaluation verfügbar sind, die auch die Geschwindigkeit der Konfirmationsdiagnostik umfassen. Denn ich sehe das momentan als einen sehr kritischen Punkt, und da muss gegebenenfalls auch nachgesteuert werden. Gerade bei der SMA ist es wirklich wichtig, dass uns keiner verlorengelht, denn der Schaden nimmt immer weiter zu. Insofern müssen wir gerade dieses Trackingthema als ein gewisses zentrales Steuerungsthema besonders in den Vordergrund stellen. – Ich glaube, das waren meine Punkte. Vielen Dank.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Dr. Blankenstein. – Ich übergebe jetzt an Herrn Dr. Langer von der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin.

**Herr Dr. Langer (DGSPJ):** Guten Morgen und auch Danke von meiner Seite für die Gelegenheit, hier noch unsere Perspektive darzustellen. – Ich kann mich in vielem den Vorrednern anschließen, insbesondere Herrn Müller-Felber aus der Neuropädiatrie. Wir haben auch diesbezüglich eine große Nähe.

Ich möchte auf zwei Aspekte hinweisen, die stromabwärts in der Versorgung auch relevant werden können: Dadurch, dass wir Patienten mit dem Screening präsymptomatisch auch herausfischen können, wird es Auswirkungen auf die Versorgung der Patienten haben: Zum einen natürlich bezüglich der Behandlung, weil wir dann präsymptomatische Kinder haben. Zum anderen haben wir noch wenig Evidenz dafür, welche Behandlungsform die beste ist. Das sollte auch die Bedeutung der Register unterstreichen, damit man diese Patienten auch im weiteren Verlauf gut dokumentiert, mit welcher Behandlung sie welche Fortschritte machen. Das ist der eine Punkt, der, wie ich denke, ganz wichtig ist.

Der zweite Aspekt ist die Versorgung der Kinder und die Beratung der Familien. In den meisten Fällen in der Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie sehen wir Familien, wenn die Kinder symptomatisch sind. Wenn Familien mit präsymptomatischen Kindern kommen, die eine schwere Erkrankung haben, ändert sich die Beratungssituation. Ich denke, es ist ein wichtiger Punkt, dass man die Art der Beratung und was die besten Strategien sind auch mit in das Evaluationskonzept mit einfließen lassen sollte. Wir können das auch als Gelegenheit nutzen, es zu lernen, weil das in vielen Bereichen der Präzisionsmedizin eine wichtige Rolle spielt, wie wir mit Ungewissheit und möglicherweise weitreichenden Konsequenzen umgehen.

Um es zusammenzufassen: Wir wären als DGSPJ dafür, dass man zur Entwicklung eines Evaluationskonzeptes auch möglichst viele Perspektiven und Fachgesellschaften beteiligen sollte. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. Vielen Dank auch für den Ausblick auf die Evaluation und die noch offenen Fragen, die es in der Tat gibt. – Ich würde jetzt von dem eher klinischen Teil noch einmal zurückkommen zum Anfang, wenn Sie uns denn hören, Frau Professor Ceglarek. – Ich glaube, Sie hört uns nicht. Wir würden das als nicht anwesend notieren.

Ich mache noch einmal ein letztes Mal den Versuch, Herrn Dr. Cirak für die Arbeitsgemeinschaft für Gen-Diagnostik das Wort zu erteilen. – Er ist auch nicht anwesend. Wir würden das entsprechend vermerken, Frau Pfenning, auch wenn sie auf der Teilnehmerliste stehen, aber technische Probleme oder was auch immer haben.

Da es jetzt schon eine Frage gibt, würde ich insgesamt jetzt die Runde für Fragen und zum Austausch zu ganz konkreten Punkten eröffnen wollen. Wer mag beginnen? – Frau Professor Wirth, bitte.

**Frau Prof. Dr. Wirth (GfH):** Ich wollte noch einmal auf die unglaublich wichtige Problematik der Bestätigung und der Geschwindigkeit zurückkommen. Herr Blankenstein hat das sehr, sehr präzise noch einmal gesagt. Ich kann ihm nur beipflichten. Es ist sehr wichtig, dass das bei weitem nicht drei bis sechs Wochen dauern sollte. Ich bin auch nicht sicher, dass überhaupt jemand – auch jetzt – drei bis sechs Wochen braucht. Aber vielleicht steht das tatsächlich bei einigen Leuten auf deren Webseite.

Wir haben gerade jetzt auch Leitlinien für die SMA. Dort wird auch stehen, dass das nicht mehr als wenige Tage, maximal eine Woche, dauern sollte, also wirklich nur wenige Tage. Ich glaube, das muss auch genauso sein. Das heißt, in dem Moment, wo die Eltern bereits informiert sind, dass sie ein positives Ergebnis aus dem Neugeborenen-Screening haben, kann man schon alles anleiern; man kann schon die Einverständniserklärung einholen und anfangen mit den Familien die Lage zu besprechen. Genauso wie Herr Müller-Felber es gesagt hat, sollte die Sozial- und Neuropädiatrie sich so schnell wie möglich mit den Familien in Kontakt setzen, sodass man letzten Endes wirklich keinen Tag verliert. Ich glaube, das ist in der Tat ganz, ganz wichtig.

Ich weiß nicht genau, wie es sonst in Deutschland passiert und wie schwierig es ist oder auch nicht. Ich glaube aber, dass dieses Tracking, von dem alle meine Kollegen sprechen, ganz wichtig ist. Wenn man eine Möglichkeit hätte, dass in dem Moment, wo jemand einen positiven Befund hat, dass er in eine Datenbank, ein Register hineinkommt und dass jeder, genau das, was er gemacht hat, auch gleich quasi ad hoc ausfüllt, beispielsweise die Bestätigung der Kopien, dass man gleich schreibt: Ja, das ist bestätigt; der hat zwei oder drei Kopien – oder was auch immer. Der Arzt dokumentiert gleich: Ich habe den und den, dann und dann behandelt.

Ich glaube, das wäre in der Tat eine unglaublich wichtige Sache, einfach damit man so viel wie möglich aus dem Ganzen lernt. Auch wenn wir selbst mit der SMA in einer glücklichen Position sind, wissen wir immer noch eine ganze Menge nicht so ganz richtig, wie das später für diese Patienten aussehen wird. Deshalb müssen wir, glaube ich, diese Trackingsysteme und auch die klinischen Fortschritte, die diese Kinder machen, sehr genau dokumentieren.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Frau Professor Wirth. – Ich habe jetzt Wortmeldungen von Frau T., von Frau G. – beide von der Patientenvertretung – und von Herrn Müller-Felber. – Bitte sehr, Frau T.

**PatV:** Ich habe eine Frage an Herrn Blankenstein: Sie hatten gesagt, dass die Konfirmationsdiagnostik eventuell drei bis sechs Wochen dauern kann. Wäre es aus Ihrer Sicht vielleicht sinnvoll, dass auch Familien mit einem Verdacht auf die SMA gleich in spezialisierte Zentren kommen sollen? Sie wissen, dass wir gerade die 136a-Richtlinie auch für Zolgensma beschließen, wo sehr strenge Kriterien angelegt werden. Welches Zentrum darf es sein? Meine Frage ist, ob Sie das bestätigen würden, dass im Prinzip auch Verdachtsfälle schon in ein Zentrum überwiesen werden sollten.

Die Frage an Frau Wirth: Meinten Sie damit das SMARtCARE-Register? Das ist im Prinzip das, was hoffentlich von allen Seiten benutzt wird; es läuft ja auch gut. Aber vielleicht weiß Herr Müller-Felber mehr dazu.

Meine Frage noch einmal: Sollten auch schon Verdachtsfälle vor der Konfirmationsdiagnostik die Möglichkeit haben, in diese spezialisierten Zentren zu gehen?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Die Frage geht an Herrn Blankenstein, ist das richtig Frau T.?

(PatV: Genau.)

– Herr Blankenstein, bitte.

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Wir haben im Screening verschiedene Methoden, und im SMA-Screening testen wir genetisch. Das heißt, wir können davon ausgehen, dass wir mindestens zweimal, also in einer Untersuchung und einer Wiederholungsuntersuchung, diese Deletion gezeigt und gesehen haben. Damit würde ich diese Fälle schon auf ein deutlich höheres Niveau setzen als nur einen Verdachtsfall bei, ich sage mal, ein bisschen erhöhtem Phenylalanin, wo man nicht weiß, ob es behandlungsbedürftig ist oder nicht.

Ich glaube, es ist für die Familien absolut unbedingt wichtig, dass sie dann mit einem richtig kompetenten Menschen in Kontakt kommen. Das heißt, in dem Fall ein neuromuskuläres Behandlungszentrum und auch einen erfahrenen neuromuskulären Behandler nach Möglichkeit als Erstkontakt. Also ich als Kinderarzt sage: Dieses Ersttelefonat ist absolut bindend und macht sozusagen die Stimmung der gesamten weiteren Therapie aus, und ich glaube, dass das dorthin muss.

Mit den drei bis sechs Wochen: Das habe ich von den Internetseiten. Ich denke, das sollte und kann nach den neueren genetischen Methoden innerhalb von 48 Stunden nach Probeneingang in dem entsprechenden Labor erledigt sein. Es ist dann tatsächlich sicherlich sinnvoll, – wir werden nicht so viele Kinder haben –, dass man das in irgendeiner Form auch nicht zu irgendeinem genetischen Labor schicken darf. Sondern, dass man auch dezidierte Ansprechpartner hat, die dann auch wissen: Das ist ein Screeningfall; da müssen wir eine Kommunikationsmethode finden, damit dann auch wirklich bevorzugt und schnell behandelt werden kann und nicht aus Kostengründen für lange Serienlängen noch eine Woche liegengelassen wird bis die zehn Proben für die Methode voll sind – weil das ist die Realität in genetischen Laboren.

Insofern: Ja, ich denke, es sollte unbedingt das Behandlungszentrum sehr früh und auch im Verdachtsfall sagen können, dass sie nichts haben. Das kann nicht jeder. Dazu muss es auch ein erfahrener Mensch sein. Also selbst, wenn sich etwas einmal nicht bestätigen sollte, ist es unbedingt notwendig, dass tatsächlich jemand mit der Familie in Kontakt ist, der sehr genau weiß, wovon er redet. – Danke.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Blankenstein. Ich denke, die Frage ist beantwortet, Frau T.?

(PatV: Ja, vielen Dank. Die Frage ist beantwortet)

Wunderbar. – Dann übergebe ich an Frau G., ebenfalls von der Patientenvertretung.

**PatV:** Ich würde noch einmal ganz gerne eine Verständnisfrage stellen. – Die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening hatte in der Stellungnahme angemerkt, dass die Konfirmationsdiagnostik für manche Erkrankungen – beispielsweise die Stoffwechselerkrankungen – sehr gut funktioniert, aber beispielsweise Mukoviszidose stellt ein großes Problem dar. Es wurde angemerkt, dass diese Problematik bei SMA auch besonders groß sein könnte.

Das ist mir nicht klar, denn bei einer Stoffwechselerkrankung gibt es auch nur spezielle Stoffwechselzentren, in die die Patienten, die Familien geschickt werden. Für mich ist das eine ähnliche Systematik, nämlich: Stoffwechselerkrankung ins Stoffwechselzentrum, neuromuskuläre Erkrankung ins neuromuskuläre Zentrum. Ich verstehe nicht, warum zwischen der alten Bahn – wie es gesagt wurde – und diesen neuen Bahnen unterschieden wird. Denn jede Erkrankung erfordert auch ein spezielles Zentrum. – Das ist meine Verständnisfrage.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Frau G. – Wer antwortet? Frau Nennstiel, und Herr Blankenstein hat sich auch gemeldet. – Frau Nennstiel, bitte.



**Frau Dr. Nennstiel (GEKO):** Das Problem ist, dass das Stoffwechselscreening schon seit 1999 läuft. Es waren damals nicht so viele Krankheiten; es gab wenig Zentren. Und es hat überall eine ganz enge Kooperation schon bei der Einführung stattgefunden. Bei allen Krankheiten, die neu dazukommen, ist immer noch etwas Neueres dabei; und auch die Kooperation ist oft nicht so eng. Es wäre wichtig, einfach eine engere Kooperation zu machen.

Ich kann nur sagen: Wir haben in Bayern die Regelung inzwischen so, dass die Eltern einwilligen, dass direkt ein Experte sie über die Erkrankung beim Verdachtsfall aufklärt. Das hat sich sehr bewährt; wir haben dazu auch eine Befragung gemacht; und die Eltern waren sehr viel zufriedener. Auch im Falle, dass das Kind gesund war, waren die Ängste deutlich weniger. – Danke.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Frau Nennstiel. – Herr Blankenstein, Sie haben dazu auch einen Kommentar?

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Ja. – Im Prinzip hat Frau Nennstiel schon vieles gesagt. Die Stoffwechselzentren haben die Screeninglabore mitgegründet und sind deswegen ganz eng zusammengewachsen. Das läuft seit 30 Jahren. Und es gibt deutlich weniger Stoffwechselzentren als Neuropädiater, weil es einfach mehr neurologisch kranke Kinder gibt. Natürlich passieren dort spannende Dinge.

Man kann sie jetzt behandeln, und man muss sich auch ein bisschen davor schützen, dass viele Leute denken: Das ist ja spannend, das kann ich vielleicht auch. In dieser Form ist es für uns absolut wichtig, dass man diese enge Zusammenarbeit regelt. Ich glaube, Herr Müller-Felber hat das auch schon zum Ausdruck gebracht, dass es im gegenseitigen Interesse ist. Aber es ist nicht jeder hier Neuropädiater; und es schützt nicht davor, dass ein Krankenhaus, ich sage mal, ein Kreiskrankenhaus XY, das auch einen Neuropädiater hat, nicht sagt: Wieso geben wir den Patienten jetzt in das größere Zentrum ab, statt es selber zu machen? Es ist sicher sinnvoll, wenn man von vornherein versucht, dass solche Zweitwege funktionieren.

Wir haben am SCID gesehen, wenn die Fachgesellschaft das steuert – und Herr Müller-Felber hat ja auch schon Vorschläge gemacht –, dass das dann sehr gut funktioniert. Aber es muss sehr klar kommuniziert werden. Wir haben auch Screenings, wo das nicht so gut funktioniert. Im Hypothyreosescreening werden – ich glaube, Frau Nennstiel hat das publiziert – immer noch ein Drittel der Kinder von irgendwelchen Kinderärzten behandelt, und sie sehen niemals einen Experten. Ich als Kinderendokrinologe muss jetzt sagen, es sind einige Kinder dabei, die haben gar keine Hypothyreose und werden behandelt. Das schadet jetzt nichts. Aber in einem Fall von SMA werden die Konsequenzen deutlich mehr und auch die Therapie wird deutlich teurer, sodass es sich sehr lohnt, auch mit der entsprechenden Klarheit und Schärfe heranzugehen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Herr Professor Hoffman, Sie haben auch noch eine Ergänzung dazu?

**Herr Prof. Dr. Hoffmann (DGKJ):** Ja. – Ich screene schon seit deutlich vor 1999 sogar noch selber und habe auch diesbezüglich leider eine ganze Reihe von Erfahrungen, die im Grunde in der Regel immer darauf beruhen, dass die Einsender, kann man sagen, keine oder wenig Ahnung von den einzelnen Krankheiten haben. Es ist da sowieso das Prinzip, dass die Zentren heranmüssen; und das ist nicht immer gegeben. Im Stoffwechsel hat es sich langsam eingespielt.

Es gibt hierbei aber auch einen wichtigen psychologischen Aspekt, der bei der spinalen Muskelatrophie genau wie bei der CF weit anders ist als bei Stoffwechselerkrankungen. Also manche Einsender sind wenigstens so klug, dass sie sagen, dass sie keine Ahnung haben, was da jetzt ist. Aber es ist irgendetwas aufgefallen, sodass einfach eine Kontrollprobe erfolgen soll. Das machen viele Eltern mit. Das haben wir bei CF auch in den Pilotprojekten lange erlebt, dass natürlich die zystische Fibrose sehr gut bekannt ist – Herr Müller-Felber müsste, glaube ich, auch schwierige Aspekte bei der SMA berichten können, die wir selber noch nicht gescreent haben.

Wenn da solche Worte fallen wie, das ist eine SMA, oder: Ihr Kind ist positiv auf SMA oder auf CF getestet, dann wissen die Eltern relativ rasch sehr viel mehr von, als wenn ich Ihnen jetzt einen langen Stoffwechselnamen aufzähle, den sowieso, ich garantiere, in zwei Sekunden nur ein bis zwei von ihnen noch wiederholen können. Vor allen Dingen wissen sie sowieso nicht, was das heißt. Das ist wirklich, auch wenn das arrogant klingt, ganz entscheidend.

Wir haben Familien verloren beim CF-Screening, weil sie aufgrund der Nachricht, die ich jetzt nicht im Detail benennen kann, zugemacht haben. Aber ich kann auch als letztes Beispiel sagen: Selbst bei der Phenylketonurie – das ist auch nicht so bekannt –, aber im Originalton wurde von Ärzten gesagt: Früher wäre Ihr Kind gestorben, jetzt wird es nur noch blöd. – Oder: Ihre Milch ist giftig. – Das hat ein anderer Kollege weise von sich gegeben.

Das kann man vielleicht einfangen, aber wir erleben auch, dass diese primäre Nachricht interessanterweise – ich kann es nicht psychologisch erklären – diese Familien ihr Leben lang begleitet, wenn dann der Experte sagt: Das war ja alles Blödsinn; das ist nur harmlos; Sie brauchen sich nie Gedanken zu machen, das Kind hat kein CF. Beim nächsten Husten fällt das den Eltern wieder ein.

Noch gefährlicher ist, dass wirklich Familien zumachen und nie wieder jemanden heranlassen, bis das Kind natürlich bei der SMA langsam verreckt. Ich weiß, dass genau das gleiche auch passiert ist. Als Herausforderung konnte das natürlich in dem Pilotprojekt in Bayern gut begegnet werden, weil das alles so geregelt gewesen ist. Von dem, was ich auch berichtet habe und was wir von der CF wissen, wird das mit absoluter Sicherheit genau in den gleichen Brunnen fallen.

Also: Jeder weiß, dass es diese Millionenspritze gibt und die Kinder sonst sterben. Das ist etwas, was primär schon kompetent, nicht unbedingt im ersten Telefonat, erzählt werden muss, aber dass man sagt, wir rufen an – oder Herr Müller-Felber sagt das auch –, dass wir auch bei der CF sagen: Kommen Sie am Mittwoch, und wir machen eine Diagnostik. Sodass man gleich sagt: Bis dahin ist es alles nicht so wild, oder wie immer wir das formulieren. Aber das muss aus diesen Primäreinsendern heraus.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. Ich glaube, der Punkt ist sehr deutlich geworden. – Ich habe dennoch hier eine Rückfrage von Frau G. von der Patientenvertretung an Herrn Blankenstein. Ich habe auch eine Meldung von Frau Schw. von der Patientenvertretung; und dann hat sich Frau Professor Ceglarek gemeldet. – Erst einmal die Rückfrage von Frau G. von der Patientenvertretung

**PatV:** Sie sagten jetzt mehrfach, bei CF funktioniert das nicht gut, aber bei SCID wurde es gut geregelt. Konkrete Frage: Wie wurde es da geregelt?

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Wir sind wieder in einer relativ kleinen Gruppe der pädiatrischen Immunologen. Sie haben sich zusammengesetzt, haben Kriterien aufgestellt, haben Zentren festgelegt, haben diese Zentren auf ihrer Internetseite veröffentlicht, haben die Screeninglabore gemacht. Wir haben die Eltern gefragt – ähnlich wie es Frau Nennstiel auch schon gesagt hat –, ob Sie damit einverstanden sind, dass wir direkt Kontakt mit den Zentren aufnehmen. Die immunologischen Zentren – es sind 16 Zentren in Deutschland, die festgelegt sind – nehmen dann das Telefon in die Hand, rufen die Familien an, bestellen sie für den nächsten Tag ein und sind mit uns in ganz enger Abstimmung, sodass wir auch wissen, was die Ergebnisse sind. Das funktioniert.

Bei der Mukoviszidose gibt es mehr Erkrankte, es gibt mehr Zentren. Es gibt Regionen, wo es Konkurrenzsituationen von Zentren gibt, wo auch die Angst besteht, dass das Screeninglabor – wie Herr Hoffmann auch schon sagte – eine Steuerungsfunktion beeinflussend übernimmt. Das muss tatsächlich in irgendeiner Form geregelt sein, dass es klar ist. Und bei der Mukoviszidose ist es leider so, dass wir in manchen Regionen bei 20 bis 30 Prozent der Patienten, die ein positives Screening haben, bis heute nicht wissen, was dabei herausgekommen ist. Das passiert beim SCID nicht, oder ist bisher nicht so passiert.

Das ist erst einmal eine reine Datensache, alles andere ist ein bisschen Spekulation. Jeder von uns hat dazu Ideen, warum das so ist. Ich kann sagen, dass wir in Berlin 100 Prozent haben. Aber woanders, in den Flächenstaaten oder da, wo in Regionen verschiedene Screeninglabore beteiligt sind und unterschiedliche Netzwerke bedient werden, ist das schwieriger. Aber der Fakt ist einfach gegeben – das hat Frau Nennstiel sehr schön mit den Zahlen gezeigt –, dass es bei der Mukoviszidose deutlich schlechter funktioniert als beim Stoffwechsel und beim SCID. Dadurch, dass es diese Vorstellung und die Tatsache gibt, dass die Motoneurone jeden Tag weiter kaputtgehen, können wir uns diese Zeit nicht lassen, irgendwelche Kinder lost-to-follow-up zu haben.

**Frau Dr. Ielgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. Ich glaube, der Punkt ist inzwischen sehr deutlich geworden. – Frau G. kann ich jetzt weitermachen in der Rednerliste? Ist Ihre Frage beantwortet?

(PatV: Ja, danke.)

Ich würde jetzt an Frau Schw. von der Patientenvertretung übergeben.

**PatV:** Im Prinzip kann ich mich dem eigentlich nur anschließen. Ich habe gehört, dass Herr Müller-Felber zusammen mit der Fachgesellschaft schon angefangen hat, Kriterien für Zentren zu erarbeiten. Wir haben das hier beim G-BA für Zentren gemacht, die Zolgensma anwenden dürfen, oder wir sind gerade noch dabei. Vielleicht kommt man da irgendwie zusammen, dass man sich vielleicht nicht unbedingt auf die Zolgensma-Zentren beschränkt. Aber das könnten brauchbare Richtlinien sein.

Ich habe das selber erlebt. Wir haben zwei Kinder mit SMA. Und wie einem die Erstdiagnose herübergebracht wird – ich bin jetzt wirklich schon ziemlich alt –, verfolgt einem sein ganzes Leben lang. Und das muss gut sein und muss so sein, dass die Eltern dann offen sind, offenbleiben und therapeutische Optionen diskutieren. Das ist unglaublich wichtig und natürlich auch das Tracking. Es wurde ja nun schon mehrmals gesagt, dass sichergestellt wird, dass die Patienten rasch einbestellt werden und die Kopienzahl bestimmt wird und aufgeschrieben wird, was mit den Kindern passiert.

Aber ganz wichtig ist, dass man das nicht irgendeinem Neuropädiater, der irgendwo sitzt und daran brennend interessiert ist – was ja wunderbar ist –, überlassen kann. Man muss wirklich Zentren definieren. – Das war es, danke.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Frau Schw. Ich denke, Sie haben das noch einmal sehr deutlich gemacht und gut zusammengefasst. Ich glaube, ansonsten ist dieser Punkt jetzt bei uns allen angekommen. Wir sollten nun schauen, ob es noch weitere Aspekte gibt, die wir heute hier diskutieren wollen. – Ich übergebe jetzt an Frau Professor Ceglarek.

**Frau Prof. Dr. Ceglarek (DGKL):** Ich habe dem Punkt nichts hinzuzufügen. In unserer Stellungnahme ist unsere Besorgnis genauso formuliert, dass, wenn Zentren nicht vorhanden sind, es dann an einer zeitnahen Versorgung fehlen könnte.

Ich möchte noch einmal einen Punkt vonseiten der DGKL aufgreifen: Es wird in § 17 Abs. 2 bei Messmethoden aufgeführt, dass es zugelassene Testverfahren sein müssen, dass es aber auch Inhouse-Methoden sein dürfen, wenn diese geeignete Ringversuche nachweisen. Wenn dieser Satz in dieser Form so in der Richtlinie Bestand haben würde, würde es so interpretierbar sein, dass die bereits immer gültigen Gesetzlichkeiten für die Durchführung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen, nämlich das Medizinproduktegesetz und die daraus ange-dockte Rili-BÄK dann nicht gültig sein würden. Dort sind aber ganz klar die Vorgaben definiert, mit denen ich Laboratoriumsdiagnostik in Deutschland durchführen darf.

Darüber hinaus gibt es auch noch die Anforderung an die Labore, mit der Akkreditierung die Qualifikation nachzuweisen. Auch dort ist die Durchführung der internen und externen Qualitätssicherung eindeutig geregelt. Insofern empfehlen wir, dies hier zu streichen, weil es sonst zu Missinterpretationen führen könnte.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Das ist ein sehr konkreter Punkt, der jetzt deutlich geworden ist. Gibt es Kommentare dazu, nur, um das ein bisschen zu sortieren? – Frau U. vom GKV-SV, bitte.

**GKV-SV:** Wenn Sie jetzt sagen, dass das mit den Richtlinien, mit dem, was vorgegeben ist, nicht übereinstimmt, gibt es einen konkreten Punkt, der nicht stimmt? Oder ist es nur, weil wir es nennen, gehen die Leute davon aus, dass die nicht gelten?

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Frau Ceglarek, das geht direkt an Sie.

**Frau Prof. Dr. Ceglarek (DGKL):** In der Rili-BÄK sind in der DIN EN ISO 15 189, Akkreditierungsrichtlinie, über die externen Ringversuche hinaus eine Vielzahl anderer Qualitätssicherungspunkte, insbesondere für IVD-zugelassene Test-Kits, aber auch für Inhouse-Testkits gegeben.

Das heißt: Wenn wir das jetzt auf die Durchführung eines Ringversuches beschränken, wäre es dann gegeben, dass alles andere nicht mehr durchzuführen ist. Damit ist dieser Satz eigentlich nicht sinnvoll, weil es sowieso notwendig ist, externe Ringversuche durchzuführen, egal, ob ich eine Inhouse-Methode verwende oder einen IVD-Test.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Ich habe jetzt zu diesem Thema Meldungen von Herrn Blankenstein und von Frau Wirth.

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Ich unterstütze, was Frau Ceglarek sagt. Denn ich denke, wir sind alle darauf angewiesen, dass wir eine einheitliche Qualität der Diagnostik haben. Das heißt, wir müssen das ein bisschen enger fassen, nämlich wer, was, wie misst. Wir sehen das jetzt gerade am aktuellen Beispiel des Corona-Tests, wenn Sie positiv sind, haben Sie fünf oder zehn Prozent falsch Positive und andere haben nur Null oder 0,1 Prozent. Und diesen Unterschied können wir uns im Neugeborenen-Screening nicht leisten, weil die dahinter geschaltete Kette, was dann auch aufgefangen werden muss, Aufwand macht.

Das heißt, wir haben ein gemeinsames Interesse, dort die Qualität so hoch wie möglich zu halten. Deshalb sind natürlich zertifizierte und zugelassene Testverfahren ein Auswahlkriterium. Ich glaube, man muss es natürlich auf mehr Qualitätskriterien einschränken, als nur zu sagen: Ringversuch. Denn Ringversuchsbereiche sind relativ groß. Sondern, wenn man es offenlassen will, müssen notfalls auch ganz klare Angaben zu Sensitivität, Spezifität, Falsch-Positivität und Positive-Predictive-Value vorhanden sein. Ansonsten ist wirklich sozusagen der weichen Diagnostik Tür und Tor geöffnet.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Wobei ja immer die Frage zu stellen ist: Was müssen wir alles in der Richtlinie regeln und was nicht?

– Frau Wirth zu diesem Punkt und ich glaube, Frau T. von der Patientenvertretung auch zu diesem Punkt.

**Frau Prof. Dr. Wirth (GfH):** Ich wollte nur noch einmal kurz erwähnen, dass Ringversuche natürlich ganz wichtig sind, aber es muss auch die Teilnahme an den richtigen Ringversuchen sein. Leider Gottes muss man sagen, dass einige Ringversuche, die hier in Deutschland akzeptiert werden, nicht richtig der Qualität und den Maßstäben nahekommen, die beispielsweise im europäischen Bereich durchgeführt werden. Auf jeden Fall, wenn man Ringversuche macht, müssen es dann auch die richtigen sein, weil alles andere eigentlich überhaupt keinen Sinn macht. Nur zu sagen, ich habe an einem Ringversuch teilgenommen, heißt noch lange nicht, dass ich dann auch die entsprechende Qualität erlangt habe.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Frau Wirth. – Ich habe jetzt zu diesem Thema eine Meldung von Frau T. von der Patientenvertretung und dann noch einmal Frau Ceglarek.

**PatV:** Die Frage ist ja: Soll das Wort „Ringversuch“ gestrichen werden? Die BÄK-Richtlinie gilt ja sowieso; sie ist ja deswegen nicht außer Kraft gesetzt. Es ist interessant, denn in der QS-Richtlinie, im § 136a, reden wir natürlich genau über die gleichen Dinge; sie wird nächste Woche auf jeden Fall im Plenum beschlossen. Es wäre gut, wenn Sie die sich dann einmal anschauen könnten, weil da auch noch etwas geschrieben wird; da wurde gar nicht auf Ringversuche eingegangen. Also wäre es eigentlich sinnvoll, den Begriff „Ringversuch“ zu streichen, um es konkret zu machen?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Jetzt ist sowieso Frau Ceglarek als nächstes auf der Rednerliste und dann noch einmal Frau U. vom GKV-SV.

**Frau Prof. Dr. Ceglarek (DGKL):** Genau, das ist unsere Intention, weil das sonst missverstanden werden kann. Ich meine, wir haben ja Gesetzlichkeit – das ist das Medizinproduktegesetz, die Medizinprodukte-Betreiberverordnung. Da wäre sowieso zu prüfen.

Insofern gibt es diese Regelung schon, unter welchen Bedingungen Labordiagnostik in Deutschland durchgeführt werden darf. Unserer Ansicht nach ist eine zusätzliche Regelung in der Richtlinie hiermit nicht erforderlich. Der Betrieb von Inhouse-Assays ist genau an die gleichen Qualitätsvorgaben, die in diesen Gesetzlichkeiten definiert sind, zu betreiben in Deutschland. Das schließt die Durchführung von Ringversuchen ein, die auch Voraussetzung für die Zulassung beispielsweise bei der KV sind.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank für die klare Auskunft. – Frau U., GKV-SV, und anschließend noch einmal Frau Professor Wirth.

**GKV-SV:** Ich würde jetzt hier noch einmal kurz zurückgehen zu dem Thema Überleitung nach einem auffälligen Screeningbefund.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ich würde gerne klären, ob zu diesem anderen Punkt, den wir eben besprochen haben, alles gesagt ist, sonst gibt es ein völliges Durcheinander, weil ich noch alte Meldungen von vorher habe. Von daher: Sind zu diesem Thema Ringversuche und was wir hier formulieren sollen, alle Fragen gestellt? Die Frage geht jetzt insbesondere an die AG-Mitglieder, die sich jetzt schon lange damit beschäftigen. – Frau Wirth haben Sie zu diesem Punkt noch relevanten Ergänzungsbedarf?

**Frau Prof. Dr. Wirth (GfH):** Ich würde „Ringversuch“ grundsätzlich nicht streichen. Ich glaube schon, dass es wichtig ist, dass man an Ringversuchen teilnimmt. Denn dadurch überprüft man ständig, ob man wirklich auf dem Laufenden ist und das Richtige macht. Nur man muss an dem richtigen Ringversuch teilnehmen. Ich glaube, das ist das Entscheidende. – Danke.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Genau. Aber es ist immer zu beachten, was der G-BA regeln kann und was dann am Ende im Rahmen einer Richtlinie nicht mehr in unserer Regelungskompetenz liegt. – Gibt es weitere Anmerkungen zu diesem Punkt? – Herr Professor Hoffmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Hoffmann (DGKJ):** Die Labore müssen ja trotzdem zugelassene Assays und Ringversuche machen. Gerade im Neugeborenen-Screening – das hat Herr Blankenstein auch angedeutet –, müssen wir eine um Klassen bessere Qualität erwarten und liefern als bei anderen Laboruntersuchungen, sage ich mal ungeschützt.

Dass die Labore zu dem Qualifizierten, und alles ist akkreditiert, zusätzlich an den möglichst richtigen Ringversuchen teilnehmen, wird dann auch schwierig. Der G-BA kann natürlich nicht auflisten, welche Ringversuche jetzt die richtigen sind; das können in zwei Jahren ja andere sein. Ich hielte es jetzt für eine sinnvolle Bekräftigung, wenn man im Rahmen der Zertifizierung der Labore nachschaut, wie die Ringversuche von den Laboren mit den entsprechenden Reagenzien und allem, was dazugehört, aussehen. Ich glaube nicht, dass man es falsch verstehen kann. Das ist auf jeden Fall etwas, was auch bisher für die Labore definiert ist und gemacht werden muss. Also das sehe ich jetzt unabhängig von dem Produkt. Das ist einfach ein Aspekt, der wichtig ist. – Natürlich haben Sie recht, dass der G-BA nun wirklich nicht alles machen kann. Aber die Labore müssen im Setting des Neugeborenen-Screenings zusätzlich Ringversuche machen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Genau. Wenn ich so einen Kommentar mache, heißt es natürlich nicht, dass wir das nicht für sinnvoll erachten. Aber wir müssen uns ja auf das fokussieren, was wir im Rahmen unserer Richtlinie hier regeln können.

Jetzt habe ich eine relativ alte Meldung von Herrn Müller-Felber wahrscheinlich mit einem neuen Thema und ein neues Thema von Frau U. [GKV-SV]. – Wer mag anfangen?

**GKV-SV:** Ich habe kein neues Thema. – Ich wollte noch einmal auf die vorherige Diskussion zurückkommen, und zwar, wie es weitergeht, wenn ein auffälliger Befund vorliegt, wie die Weiterleitung ist. Dazu wollte ich die Fachgesellschaften noch einmal fragen, ob es zumindest übergangsweise möglich ist, eine Lösung hinzubekommen, denn ich sehe jetzt durchaus ein sehr konstruktives Verhalten von allen Fachgesellschaften. Könnte es so etwas wie eine Übergangsmöglichkeit geben? – – [Tonstörung] – – Durch das Screening wird ja schon eine Konzentration auf die Zentren stattfinden.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Wir konnten Sie jetzt nicht gut verstehen, Frau U. Sie müssten vielleicht das Video ausmachen. – Jetzt habe ich dazu eine Meldung von Herrn Blankenstein.

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Soweit ich es von Frau U. verstanden habe: Ich glaube, es ist ganz wichtig, dass man hier eine Regelung findet. Wir wissen jetzt nicht, wie gut die Neuropädiatrien in der Selbstorganisation sind; bei den Immunologen hat das gut funktioniert. Man kann hoffen oder nicht hoffen, oder regeln. Es ist Sache des G-BA, das zu entscheiden. Mir ist ganz wichtig, dass wir das auf jeden Fall mit evaluieren, falls man gegebenenfalls Nachsteuerungsbedarf hat. Ansonsten glaube ich nicht, dass es sich von alleine regelt. Der Punkt ist heute auch schon zehnmal gesagt worden: Es macht sicher Sinn, je mehr Erkrankungen wir haben, umso mehr aus den Händen der Einsender, was die Nachrichtenüberbringung und die Weiterleitung angeht, herauszunehmen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Frau U. ist Ihre Frage ausreichend beantwortet?

**GKV-SV:** Ja, ich bin zufrieden.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Gut. – Ich habe eine Meldung von Herrn Müller-Felber.

**Herr Prof. Dr. Müller-Felber (GNP):** Im Grunde geht es immer um das gleiche. – Ich denke, wir haben in der GNP schon ziemlich klar definiert, wie die Kriterien sein sollten: dass eine ereignisoffene Entscheidung möglich ist; dass wir alle Therapieverfahren anbieten müssen; dass es eingefahrene Bahnen gibt, wie die Bestätigung der Diagnostik läuft und weitere Dinge mehr. Ich glaube, was wichtig wäre, ist, dass tatsächlich im Beschluss steht, welche Fachgesellschaft befugt ist, diese Zentren zu definieren. Ich glaube, das ist der wesentliche Punkt. Der Vorschlag wäre, dass es eine Kombination aus GNP und DGKJ ist, dann hätte man wirklich alle Beteiligten im Boot.

Und man muss Zentren wirklich nach definierten Kriterien auswählen, die wir auch schon innerhalb der GNP im Vorstand verabschiedet haben. Das ist also soweit auch schon über die Bühne. Wir werden es der DGKJ noch zur Diskussion stellen. Aber wichtig wäre, dass wir ein gewisses Mandat haben, tatsächlich auch so ein Zentrum auszuwählen, damit es irgendeine Bindung hat. – Das wäre aus meiner Sicht ein entscheidender Punkt.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Professor Müller-Felber. – Ich habe jetzt Meldungen – ich weiß nicht, ob zu diesem Thema oder einem neuen – von Frau T. [PatV], Frau Sch. [DKG] und Frau G. [PatV]. – Herr Lange, ich möchte Ihnen nur sagen, dass ich Ihren Kommentar nicht vergessen habe. – Aber jetzt hat Frau T. von der Patientenvertretung erst einmal das Wort.

**PatV:** Es geht ja jetzt um die Frage der Zentren. Wie gesagt, noch einmal: Die § 136-Richtlinie regelt zwar die Behandlung von Zolgensma, aber dort muss im Prinzip entschieden werden, welche Kinder für Zolgensma infrage kommen. Das heißt, die Zentrumsdiskussion ist meiner Ansicht nach fast abgeschlossen, die ist definiert auch mit dem Papier, das Sie schon im Unterausschuss Arzneimittel erwähnt haben.

Meine andere Frage betrifft die Überleitung, also wer im Prinzip vor Einsatz der Zentren eigentlich die Diagnose übermittelt. Könnten wir in dem Beschluss hier irgendetwas konkret ändern, um Ihnen oder den Kindern zu helfen? Was könnten wir hier an der Stelle machen, damit das Problem, dieses Leck, wer der Einsender ist, wer die Diagnose oder die Verdachtsdiagnose macht, gelöst werden kann? Was könnten wir hier in dem Beschlussentwurf noch verbessern?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Herr Blankenstein hat einen Vorschlag.

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Auch das ist schon mehrfach gesagt worden. Ich glaube, wir wären alle glücklich darüber, wenn wir regeln könnten, dass die Zentren sozusagen die Kontaktaufnahme aktiv zu den Eltern organisieren. Das heißt, das Screeninglabor informiert den Einsender, aber die Kontaktaufnahme zu den Eltern erfolgt dann über das Zentrum.

Ich glaube, damit wäre der wesentliche Punkt, nämlich diese unsichere Kommunikationsstrecke vom Einsender zu den Eltern, wobei auch keiner weiß, wie lange das dauert, geregelt. Wenn wir das in irgendeiner Form aufnehmen könnten, glaube ich, würde uns allen ein großer Stein vom Herzen fallen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Beantwortet das Ihre Frage, Frau T. [PatV].

**PatV:** Ja, fast.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Wenn Sie schon etwas regeln, wo noch etwas aufgenommen werden sollte, müssten wir das einmal G-BA-intern besprechen. – Frau Wirth auch noch zu dieser Frage von Frau T. [PatV]?

**Frau Prof. Dr. Wirth (GfH):** Genau. – Es ist ja so, dass wir im Prinzip unsere Befunde an den Einsender schicken. Das heißt, man müsste wirklich gewährleisten, dass das neuropädiatrische Zentrum der Einsender ist, damit die auch den Befund, den Bestätigungsbefund bekommen. Das ist ganz wichtig. Insofern kann ich hier nur noch einmal appellieren, dass tatsächlich sich so schnell wie möglich das neuropädiatrische Zentrum dort einschaltet und dann auch diese Blutprobe zur Bestätigung der Diagnostik an uns schickt. Ansonsten geht das einfach nur an den niedergelassenen Einsender oder den Hausarzt.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Ich habe jetzt eine Meldung von Frau Sch. von der DKG und dann von Frau G. von der Patientenvertretung.



**DKG:** Meine Frage geht jetzt noch einmal in eine ganz andere Richtung. – Wie wir vorhin von den Stellungnehmern angedeutet bekommen haben, haben wir im § 24, was die QS der Labore betrifft, QS-Vorschriften hinsichtlich der PCR hinterlegt. Wir hatten hier relativ klar die PCR mit dem Hinweis noch einmal angefügt, dass auch die homozygote Deletion als PCR nachgewiesen werden sollte.

Unsere Frage ist: Es gab von Stellungnehmern auch eine offene Formulierung. Inwiefern würde es auch ausreichen, eine offene Formulierung im Sinne von PCR besser zu finden, oder muss noch etwas mit quantitativ und qualitativ eingefügt werden? Oder würde Ihnen auch die PCR als solches reichen?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Wer mag diese Frage beantworten. Ich sehe, dass sich Herr Blankenstein gemeldet hat. Ich begrüße auch Herrn Dr. Cirak für die Arbeitsgemeinschaft für Gen-Diagnostik. – Herr Blankenstein, bitte.

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Wir verhandeln in den letzten Jahren sehr intensiv neue Erkrankungen. Dieser § 24 würde ja immer länger werden, wenn wir zu jeder Erkrankung, jede neue Sache aufnehmen. Wir haben tatsächlich methodisch eine sehr ähnliche Vorgehensweise wie beim SCID-Screening, sodass ich dafür keine Notwendigkeit sehe.

Also: Wir haben die Tandem-Massenspektrometrien drin, haben jedoch bei der Tyrosinämie nicht gesagt, dass wir noch einmal 20 000 Tandem-Massenspektrometrien aus Succinylaceton machen müssen. Ähnlich würde ich das hier sehen. Wir haben die Quantität und Qualität nach § 24 für das SCID-Screening schon geregelt. Ich glaube nicht, dass es Sinn macht, dies jetzt noch zu spezifizieren.

PCR allgemein ist so ein bisschen zu vage – das kann ich auch mit einem Agarose-Gel machen –, damit kann ich keine Erkrankung sehen. Aber ich denke, wer eine quantitative PCR hat, wenn der Assay an sich gut konzipiert ist – wie Frau Ceglarek gesagt hat, zugelassen –, spezifisch et cetera, also nach der IVDR-Richtlinie funktioniert, dann ist, glaube ich, genügend Regelung vorhanden, und es muss dann nicht noch einmal neu geregelt werden.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. Ich glaube, es ist deutlich geworden. Oder Frau Sch.? Das ist im Prinzip auch das, was vorhin zu dem Thema schon einmal gesagt worden ist. – Ich habe jetzt eine Meldung von Frau G. [PatV].

**PatV:** Herr Müller-Felber sagte, dass die GNP mit der DGKJ schon dabei ist, die Kriterien und Voraussetzungen zu regeln, dass man dann alle relevanten Parteien im Boot hat. Ich würde allerdings darum bitten, dass man auch die Patientenorganisationen in solche Regelungen involviert. Denn wir sind diesbezüglich durchaus auch eine relevante Partei.

Aber ich würde auch gerne noch einmal die Frage von Frau T. [PatV] aufgreifen, auf die ich noch keine Antwort vernommen habe, weshalb man sich nicht an der Richtlinie § 136a orientiert, wo nach meinem Verständnis diese Voraussetzungen auch bereits geregelt wurden. Warum soll man also noch einmal separate Kriterien aufstellen?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Irgendwie sind die Regelungen nach § 136a jetzt aber nicht der Gegenstand, den wir hier zur Diskussion gestellt haben, Frau G. Oder sehe ich das falsch? – Herr Müller-Felber, bitte.

**Herr Prof. Dr. Müller-Felber (GNP):** Es sind nur noch ein paar Spezifika beim Neugeborenen-Screening, nämlich, dass diese Schiene zur Bestätigungsreaktion zeitnah möglich ist. Das ist etwas, was man bei der Zolgensma-Therapie nicht primär als Problem hat. Das ist der wesentliche Unterschied. Es ist da also tatsächlich diese Trackingsache möglich. Alles andere deckt sich. Aber rein formal haben wir sicher noch das Problem, dass die Diagnostik zeitnah funktionieren muss, was bei Zolgensma nicht der kritische Punkt ist.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank für diese kurze und präzise Antwort, Herr Müller-Felber. – Ich habe noch eine ältere Frage, die ich an die AG, respektive an die leitende Referentin weitergebe, nämlich: Wie ist der Ausblick über die Festlegung der Evaluation? Vielleicht kann jemand dazu kurz einen Kommentar abgeben? Das war die Frage von Herrn Dr. Langer. – Frau Thomas, bitte.

**Frau Dr. Thomas (G-BA):** Es ist geplant, ein Evaluationskonzept zu erstellen, und zwar über das gesamte Neugeborenen-Screening und dann natürlich auch mit Blick auf die einzelnen Zielerkrankungen. Das wird konzeptionell angegangen werden im Nachgang der Beschlussfassung zur Sichelzellerkrankheit und zum SMA-Screening. Das heißt, Anfang des nächsten Jahres möchte sich die AG hier mit diesem Beratungsthema explizit befassen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** So ist der bisherige Plan, Herr Langer. – Wobei natürlich vor allem bei dieser Anhörung, wenn ich das mit meinen Worten jetzt einmal ganz kurz zusammenfassen darf, sicher deutlich geworden ist, dass insbesondere beim SMA-Screening auch noch viele Dinge unklar sind oder sagen wir mal, noch offene Fragen bestehen. Darauf muss man sicher ganz besonders achten. Aber ich denke, darauf wird die AG entsprechend reagieren, der G-BA entsprechend reagieren.

Ich kann Ihnen versichern, dass wir dieses Evaluationskonzept sicher nicht ohne Einbeziehung von Experten aufstellen. Ich denke, das war Ihre primäre Frage. – Vielen Dank dafür. Gibt es weiteren Austauschbedarf? Das ist erkennbar nicht der Fall, zumindest habe ich jetzt hier keine neue Wortmeldung. – Doch, Frau Schw. [PatV], bitte.

**PatV:** Vielen Dank. – Ich hoffe, meine Frage passt jetzt da rein, die an Herrn Blankenstein geht. Uns ist einmal daran gelegen, dass die Kinder schnell behandelt werden, das ist keine Frage. Uns ist aber als Patientenvertretung auch ganz besonders daran gelegen, dass, sobald der Beschluss gefasst wird, er auch möglichst schnell umgesetzt wird, auch, wenn jetzt Herr Blankenstein meint: Mit der PCR, mit den 20 000, das machen wir im Prinzip sowieso, und auch bei SCID ist die Methode ähnlich, und jetzt müssen nicht 20 000 mit diesem Primer nachgewiesen werden.

Die Frage ist jetzt: Wie viele Monate, wie viel Zeit brauchen die Labore Ihrer Meinung nach, um den Beschluss umzusetzen? Uns ist natürlich – wie ich schon am Anfang gesagt habe – an eine möglichst schnelle Umsetzung gelegen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Bitte, Herr Blankenstein.

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Das hat verschiedene Elemente. Das eine ist: Jedes Labor funktioniert ein klein bisschen anders. Wir sind eigentlich an einer flächendeckenden Einführung interessiert, außer es kann keiner. Auch rechtlich ist das schwierig, wenn man in einer Region schon anfängt und in der anderen noch nicht.

Das andere, muss man ehrlich sagen, ist auch ein Abrechnungsthema. Der Bewertungsausschuss hat sechs Monate Zeit, das zu bewerten. Und wir dürfen aus standesrechtlichen Dingen diese Sachen nicht einführen ehe sie nicht bewertet und vergütet sind. Denn sonst ist es unerlaubte Werbung oder so etwas. Außerdem gibt es einige Labore, die tatsächlich ihre Kapazität machen müssen, auch Gerätschaften kaufen müssen. Insofern sind wir mit den sechs Monaten sehr glücklich. Denn dann sind wir sicher, dass alle anfangen können.

Jetzt könnte man sagen: Vielleicht ginge es auch nach drei, vier oder fünf Monaten. Aber man kann auch sagen, wir geben eine Rückmeldung, wann wir starten können, aber wir können nicht am Tag nach der Verkündigung starten. Wir haben am Tag nach der Verkündigung auch noch keinerlei Vergütung. Insofern ist ein bisschen Zeit bis es funktioniert einfach notwendig.

Ich glaube, wir sind natürlich alle daran interessiert, dass keiner verpasst wird. Aber sozusagen ein Startchaos zu haben, damit ist, glaube ich, auch niemanden geholfen. Insofern muss man einen Kompromiss finden, der uns aber, ich sage mal, mindestens drei Monate Zeit gibt, dass dann auch umzusetzen. Ich glaube, nach sechs Monaten kann ich mehr oder minder garantieren, dass die Labore alle am Start sind. Wenn einige auch zwei Monate früher am Start wären, ist es schön, aber dann muss man überlegen, was man macht. Aber ich kann jetzt nicht einen Termin nennen, wann es startet. Aber es startet auf gar keinen Fall am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Herzlichen Dank, Herr Blankenstein. – Frau Schw. [PatV], ich glaube, die Frage ist gut beantwortet?

**PatV:** Ja, die Frage ist sehr gut beantwortet. – Ich möchte noch einmal betonen, dass uns natürlich an einem möglichst schnellen Beginn ganz viel gelegen ist. Aber damit höre ich jetzt auf. – Danke.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ja, wir wissen das. Und ich hoffe, Sie haben auch wahrgenommen, dass wir uns wirklich sehr bemüht haben, jetzt hier auch schnell zu einer Beschlussfassung zu kommen. Insofern ist uns allen, glaube ich, klar, dass wir unter einem hohen Zeitdruck und Druck von außen stehen. – Das wären meine abschließenden Worte.

Ich möchte mich herzlich bei Ihnen für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung bedanken; herzlich bedanken für den wirklich fundierten fachlichen Austausch und für das konstruktive Begleiten unserer Richtlinienerstellung. Ich wünsche allen einen guten Tag und eine schöne Mittagspause. – Vielen Dank an die externen Gäste.

Schluss der Anhörung: 13:34 Uhr

### **B-7.3 Würdigung der mündlichen Stellungnahmen**

Stand: 26.11.2020



#### **Würdigung der mündlichen Stellungnahmen zum Beschlusssentwurf**

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Kinder-Richtlinie:  
Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte  
spinale Muskelatrophie**

**Anhörung zum Beschlussentwurf des  
Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Kinder-Richtlinie:  
Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte  
spinale Muskelatrophie**

Vom 12. November 2020

<b>Vorsitzende:</b>	Frau Dr. Leigemann
<b>Beginn:</b>	11:21 Uhr
<b>Ende:</b>	13:34 Uhr
<b>Ort:</b>	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

**Teilnehmer der Anhörung**

Arbeitsgemeinschaft für Gen-Diagnostik e. V. (AGD):  
Herr Dr. Cirak

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH):  
Frau Prof. Dr. Wirth

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ):  
Herr Prof. Dr. Hoffmann

Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V.  
(DGKL):  
Frau Prof. Dr. Ceglarek

Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening (DGNS):  
Herr Dr. Blankenstein

Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie u. Jugendmedizin e.V. (DGSPJ):  
Herr Dr. Langer

Gendiagnostik-Kommission (GEKO):  
Frau Dr. Nennstiel

Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP):  
Herr Prof. Dr. Müller-Felber

Beginn der Anhörung: 11:21 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ich möchte Sie im Namen des Gemeinsamen Bundesausschusses, Unterausschuss Methodenbewertung, zur zweiten mündlichen Anhörung am heutigen Tag begrüßen. Es geht um die Aufnahme einer weiteren Untersuchung in das Neugeborenen-Screening, konkret geht es hier um den Test auf spinale Muskelatrophie.

Wir haben einen großen Kreis von Anzuhörenden, die sich angemeldet haben. Ich würde jetzt versuchen herauszufinden, wer anwesend ist.

*[Begrüßung der Teilnehmer und technische Vorbemerkungen]*

Noch einmal ein herzliches Willkommen im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu dieser mündlichen Anhörung.

Zuerst ein paar Vorbemerkungen meinerseits: Wir haben Ihre Stellungnahmen gelesen und uns sehr umfassend damit beschäftigt, sodass ich Sie bitte, sich in Ihren Wortbeiträgen auf die wesentlichen Aspekte zu konzentrieren, damit wir vielleicht auch noch die Chance haben, uns zu einzelnen Punkten auszutauschen.

Wir haben für diese Anhörung insgesamt 60 Minuten vorgesehen. Wir erzeugen von dieser Anhörung eine Aufzeichnung und anschließend ein Wortprotokoll. Ich hoffe, dass Sie damit einverstanden sind, ansonsten hätten Sie jetzt die Chance zu widersprechen.

Zu meiner Person: Mein Name ist Monika Lelgemann. Ich bin unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und unter anderem Vorsitzende des Unterausschusses Methodenbewertung, in dem die Kinder-Richtlinie angesiedelt ist.

Es kann jetzt losgehen, und die Frage ist: Wer möchte beginnen? Vielleicht für die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, Frau Professor Wirth.

**Frau Prof. Dr. Wirth (GfH):** Ganz herzlichen Dank, dass es so weit gekommen ist. Ich glaube vonseiten der Seite der Gesellschaft für Humangenetik unterstützen wir das natürlich enorm, dass wir hoffentlich bald ein Neugeborenen-Screening haben werden. Entscheidend ist natürlich, dass die Eltern der identifizierten Individuen aufgeklärt und genetisch beraten werden, und es natürlich nicht einfach nur so passiert. Sondern, dass man wirklich nachhaltig wie für jede genetische Erkrankung auch darauf achtet, dass das passiert.

Ansonsten ist uns sehr wichtig – wir wissen natürlich von der Genetik her, dass die Diagnostik manchmal ein bisschen Probleme macht –, dass das sehr sorgfältig gemacht wird. Wir haben uns überlegt, dass es vielleicht sogar möglich ist, dass man dafür eine Art Referenzzentren führt. Es werden ja nicht so viele Patienten, denn je mehr man es streut, desto komplizierter wird das Ganze.

Das heißt, es wäre nicht verkehrt, wenn es in Deutschland ein paar Zentren gäbe, wo man sich wirklich einigt, dass diese Zentren das Ganze so schnell wie möglich – auch das ist ganz, sehr wichtig – durchführen und so zuverlässig wie möglich durchführen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Frau Professor Wirth.

**Frau Prof. Dr. Wirth (GFH):** Aus persönlicher und wissenschaftlicher Sicht kann ich vielleicht nur noch hinzufügen, dass es mir absolut wichtig ist, dass im Prinzip jedes Individuum in der Nähe des Neugeborenen, das mit einer Deletion identifiziert wird, für eine Therapie zum Zuge kommt. Man sollte nicht glauben, dass man bei Menschen mit vier Kopien Zeit hat. Man hat eigentlich auch bei diesen Menschen nicht Zeit, weil die Motoneuronen kaputtgehen, und zwar sehr, sehr schnell. Je eher wir retten, desto besser ist es. – Danke sehr!

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Frau Professor Wirth. – Möchten Sie fortfahren, Frau Dr. Nennstiel von der Gendiagnostik-Kommission?

**Frau Dr. Nennstiel (GEKO):** Ja. – Die Gendiagnostik-Kommission weist noch einmal darauf hin, wie wichtig auch bei dieser Krankheit ein Tracking ist. Denn es ist so, dass beim Stoffwechselscreening bei der weiteren Abklärung des Stoffwechselzentrums es relativ gut läuft. Aber wir haben gesehen, dass bei allen anderen Krankheiten, wo das nicht in den alten Bahnen läuft, das Tracking doch sehr wichtig ist.

Ich habe noch einen Vorschlag: Vielleicht wäre es für zukünftige Richtlinien ganz sinnvoll, wenn man die Elterneinwilligung schon bei der Datenübermittlung an das Labor bei der Konfirmationsdiagnostik mit einbinden könnte, sodass für die Qualitätssicherung schon eine Einwilligung vorhanden ist – dies nur als Vorschlag.

Ansonsten ist die Gendiagnostik-Kommission sehr erfreut, dass zumindest in den Tragenden Gründen die Evaluation mehr angesprochen ist. Wir hoffen, dass sie dann auch stattfindet. – Vielen Dank!

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Wir haben ja schon angedeutet, dass wir dazu auch ein gesondertes Verfahren mit Beschluss und allem Drum und Dran fassen wollen. – Vielen Dank, Frau Dr. Nennstiel. Ich gebe jetzt weiter an die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Herr Professor Hoffmann.

**Herr Prof. Dr. Hoffmann (DGKJ):** Im Wesentlichen bestätige ich vor allem den großen Punkt, den Frau Nennstiel gemacht hat. – Das Tracking ist essenziell und bei dieser Krankheit sicher noch einmal auf einem anderen Niveau als bei anderen. Wir haben relativ gute Erfahrungen gemacht beim SCID, aber das ist ein viel kleinerer Bereich; da ist uns die Struktur unserer Fachgesellschaft zupassgekommen. Es gibt eben leider viel mehr neurologisch kranke Kinder als mit schweren Immundefekten, sodass das der Grund für eine gute Struktur ist, die von alleine bei einer sehr guten Mitarbeit der Fachgesellschaften möglich wurde. Es kann sein, dass es in der Neuropädiatrie einfach viel schwerer ist, weil es viel größere und viel mehr Zentren gibt.

Für den Einstieg in ein gezieltes Tracking sollte auch mit der Möglichkeit, dass die Eltern zustimmen, gleich mit dem nächstliegenden Zentrum, natürlich nach Absprache mit den Eltern – die Screeninglabore haben ja kein Interesse zu agieren, um ein Zentrum zu bevorzugen –, ein direkter Kontakt geschaffen werden können. – Dazu kann sicher Herr Müller-Felber nachher etwas sagen. – So war es auch im Pilotprojekt. Bei diesem doch besonders schwierigen Medikament [Anm.: Zolgensma] gibt es immer wieder große Probleme bei der Kommunikation, wenn es über Ecken gespielt wird, über die Geburtseinrichtungen, die sich inhaltlich gar nicht mehr zuständig fühlen. Sie sind auch inhaltlich nicht eingedacht, muss



man ehrlicherwise sagen. Das ist aber bei der Komplexität, die zugenommen hat, nicht unbedingt ihre Schuld.

Das Screeningverfahren ist absolut nötig. Es wäre ein Segen, und es würde unsere Screening-Strukturen und die Outcomes, also die Qualität der Untersuchungen, noch einmal wesentlich verbessern. Ich meine, gar nicht davon zu sprechen, dass man natürlich bei jemanden, der auf diesem Weg ansonsten verloren gehen würde, der gar nichts vom Screening gehabt hat, weil er im Grunde keinen Kontakt zu dem kompetenten neuromuskulären Zentrum hat, in diesem Falle bei der SMA, auch das Screening nicht hätte machen müssen. Das ist sicher ein übergeordneter, aber hier jetzt besonders kritischer Punkt. Das kann ich nur noch einmal betonen.

Ich habe noch eine Frage: Wie ist die endgültige Entscheidung bezüglich der Methoden gewesen? Denn wir und auch andere hatten gesagt, dass wir es gerne offenhalten würden. – Das ändert aber nichts daran, dass wir einen wunderbaren, neuen, wichtigen Zusatz haben –. Aber ich hatte nicht die Information bekommen, wie der Stand jetzt ist.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Wenn Sie mir das gestatten, würde ich Ihre Frage jetzt erst einmal zurückstellen wollen und erst einmal in der Rednerliste fortfahren.

**Herr Prof. Dr. Hoffmann (DGKJ):** Ja. Dann bin ich fertig. – Danke!

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank! – Ich möchte jetzt in der Rednerliste mit Herrn Professor Müller-Felber von der Gesellschaft für Neuropädiatrie fortfahren.

**Herr Prof. Dr. Müller-Felber (GNP):** Natürlich gibt es auch von unserer Seite große Erleichterung und große Freude, dass dieses Screening jetzt doch mehr oder weniger hoffentlich vor der Tür steht. – Tracking ist auch aus unserer Sicht ein ganz wesentlicher Punkt. Es ist auch schon alles dazu gesagt worden.

Der zweite Punkt ist: Aus unserer Sicht wäre es sehr wünschenswert, dass ein paar dezidierte Zentren zumindest vorgeschlagen werden, damit die Patienten tatsächlich in Expertenzentren kommen. Die Frage ist komplex; die Therapien, die dranhängen, sind komplex und auch sehr aufwendig. Das heißt, es macht durchaus einen Sinn, dass die Kinder in einem dezidierten neuromuskulären Zentrum betreut werden.

Ein Vorschlag wäre, dass die GNP beispielsweise gemeinsam mit der DGKJ schon überlegt hat, wie man Auswahlkriterien schafft, wie man ein Auswahlgremium schafft, um tatsächlich hier einigermaßen flächendeckend die Zentren bereitstellen zu können, aber andererseits auch die Qualität sicherstellen zu können.

Ein weiterer Punkt, den hat Herr Hoffman auch schon angesprochen: Aus unserer Sicht wäre es wünschenswert, dass wir – wie im Pilotprojekt auch schon – die Patienten oder die Familien direkt kontaktieren können. Es hat sich doch gezeigt, dass in dieser komplexen Materie die meisten Geburtshelfer und geburtshilflichen Kliniken überfordert sind. Es ist auch ziemlich schwierig, dort den Ansprechpartner zu finden, der die Blutentnahme gemacht hat. Das sind oft ziemliche Irrungen und Wirrungen. Also, wenn es irgendwie möglich ist, wäre es tatsächlich sinnvoll, dass wir als Zentren die Informationen bekommen, um direkt die Familie zu kontaktieren, direkt mit der Familie innerhalb von ein, zwei Tagen den Vorstellungstermin zur Einleitung der Bestätigungsdiagnostik zu machen. Natürlich muss nachher auch jeweils die-

ses Zentrum mit einem genetischen Labor kooperieren, das sicherstellt, dass innerhalb sehr kurzer Zeit eine Bestätigungsdiagnostik inklusive SMN2-Genkopienzahlbestimmung möglich ist.

Wir haben gemeinsam in einem Katalog definiert, was wir glauben, was Grundvoraussetzungen für diese Zentren sind, damit man eine vernünftige einheitliche Entscheidung treffen kann. Das wäre aus unserer Sicht ein ganz wesentlicher Punkt. – Das waren die zwei wesentlichen Aspekte.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Herzlichen Dank, Herr Professor Müller-Felber. – Ich würde jetzt mit Herrn Dr. Blankenstein für die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-screening weitermachen wollen.

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Vielen Dank! – Auch die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-screening begrüßt die Einführung eines Screenings auf spinale Muskelatrophie. Wir haben ein paar Punkte noch anzumerken.

Wir glauben, dass mit der zunehmenden Zahl von Screeningerkrankungen, es nicht notwendig ist, dass man jeweils für die Qualifikation des Laborarztes die spezielle Krankheit zwanzigtausendmal nachweisen muss, denn wir führen diese Screenings neu ein. Man kann das jetzt nicht von den Menschen erwarten, die das nachher praktisch schon seit zwei Jahren machen; das wird auch nicht vergütet und nicht umgesetzt. Wenn wir ehrlich sind, ist es methodisch sehr ähnlich zum SCID-Screening. Das heißt, wir haben mit der Methode schon umfangreiche Erfahrungen. Man muss im Prinzip dann einen anderen Weg finden. Ich finde es in Ordnung, wenn man sagt: Man muss grundsätzlich Erfahrung mit der Methode haben. Aber jetzt ein paar zwanzigtausendmal einen anderen Primer schon angewendet zu haben, ist unserer Meinung nach nicht unbedingt notwendig.

Folgender Punkt ist auch schon angesprochen worden: Wir sehen in § 18 – das haben Herr Müller-Felber und Herr Hoffmann auch schon gesagt –, die zeitkritische Frage der genetischen Konfirmationsdiagnostik. Wenn ich auf die Internetseiten der genetischen Labore schaue, dann sagen sie alle, dass das drei bis sechs Wochen dauert. Wenn wir das Screening in 48 Stunden fertig haben und ich mir als behandelnder Kinderarzt vorstelle, die Familie bleibt dann drei bis sechs Wochen alleine bis das konfirmiert ist und wissend, dass möglicherweise Motoneuronen zugrundegehen, dann ist das nicht akzeptabel. Wir müssen in irgendeiner Form sicherstellen, dass es Wege gibt, dass das in einer vergleichbar schnellen Zeit erledigt wird.

Wir sind auch unbedingt dafür, dass ein Tracking stattfindet und auch so stattfindet, dass nach Möglichkeit die Zentren direkt eingebunden sind. Man kommt dann in gewisser Weise in einen kleinen Konflikt mit dem Gendiagnostikgesetz, dass man vielleicht über eine Einwilligungsformulierung abfinden kann. Wir haben aber die Erfahrung gemacht, dass die Zufriedenheit der Eltern deutlich größer ist, wenn sie direkt mit einem echten Experten kommunizieren und nicht von irgendeinem Menschen aus der Entbindungsklinik mitgeteilt bekommen: Ihr Kind ist schwer krank; ich weiß auch nicht, was das ist. Das hilft der Familie nicht weiter und ist auch nicht zielführend. Insofern, denke ich, unterstützen wir unbedingt, was Herr Müller-Felber gesagt hat.

Ich denke zur Evaluation muss unbedingt sichergestellt sein, dass die Daten zur Evaluation verfügbar sind, die auch die Geschwindigkeit der Konfirmationsdiagnostik umfassen. Denn ich sehe das momentan als einen sehr kritischen Punkt, und da muss gegebenenfalls auch nachgesteuert werden. Gerade bei der SMA ist es wirklich wichtig, dass uns keiner verlorengeht, denn der Schaden nimmt immer weiter zu. Insofern müssen wir gerade dieses Trackingthema als ein gewisses zentrales Steuerungsthema besonders in den Vordergrund stellen. – Ich glaube, das waren meine Punkte. Vielen Dank.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Dr. Blankenstein. – Ich übergebe jetzt an Herrn Dr. Langer von der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin.

**Herr Dr. Langer (DGSPJ):** Guten Morgen und auch Danke von meiner Seite für die Gelegenheit, hier noch unsere Perspektive darzustellen. – Ich kann mich in vielem den Vorrednern anschließen, insbesondere Herrn Müller-Felber aus der Neuropädiatrie. Wir haben auch diesbezüglich eine große Nähe.

Ich möchte auf zwei Aspekte hinweisen, die stromabwärts in der Versorgung auch relevant werden können: Dadurch, dass wir Patienten mit dem Screening präsymptomatisch auch herausfischen können, wird es Auswirkungen auf die Versorgung der Patienten haben: Zum einen natürlich bezüglich der Behandlung, weil wir dann präsymptomatische Kinder haben. Zum anderen haben wir noch wenig Evidenz dafür, welche Behandlungsform die beste ist. Das sollte auch die Bedeutung der Register unterstreichen, damit man diese Patienten auch im weiteren Verlauf gut dokumentiert, mit welcher Behandlung sie welche Fortschritte machen. Das ist der eine Punkt, der, wie ich denke, ganz wichtig ist.

Der zweite Aspekt ist die Versorgung der Kinder und die Beratung der Familien. In den meisten Fällen in der Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie sehen wir Familien, wenn die Kinder symptomatisch sind. Wenn Familien mit präsymptomatischen Kindern kommen, die eine schwere Erkrankung haben, ändert sich die Beratungssituation. Ich denke, es ist ein wichtiger Punkt, dass man die Art der Beratung und was die besten Strategien sind auch mit in das Evaluationskonzept mit einfließen lassen sollte. Wir können das auch als Gelegenheit nutzen, es zu lernen, weil das in vielen Bereichen der Präzisionsmedizin eine wichtige Rolle spielt, wie wir mit Ungewissheit und möglicherweise weitreichenden Konsequenzen umgehen.

Um es zusammenzufassen: Wir wären als DGSPJ dafür, dass man zur Entwicklung eines Evaluationskonzeptes auch möglichst viele Perspektiven und Fachgesellschaften beteiligen sollte. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. Vielen Dank auch für den Ausblick auf die Evaluation und die noch offenen Fragen, die es in der Tat gibt. – Ich würde jetzt von dem eher klinischen Teil noch einmal zurückkommen zum Anfang, wenn Sie uns denn hören, Frau Professor Ceglarek. – Ich glaube, Sie hört uns nicht. Wir würden das als nicht anwesend notieren.

Ich mache noch einmal ein letztes Mal den Versuch, Herrn Dr. Cirak für die Arbeitsgemeinschaft für Gen-Diagnostik das Wort zu erteilen. – Er ist auch nicht anwesend. Wir würden

das entsprechend vermerken, Frau Pfenning, auch wenn sie auf der Teilnehmerliste stehen, aber technische Probleme oder was auch immer haben.

Es gab jetzt schon eine Frage. – Ansonsten würde ich insgesamt jetzt die Runde für Fragen und Austausch zu ganz konkreten Punkten eröffnen wollen. Wer mag beginnen? – Frau Professor Wirth, bitte.

**Frau Prof. Dr. Wirth (GfH):** Ich wollte noch einmal auf die unglaublich wichtige Problematik der Bestätigung und der Geschwindigkeit zurückkommen. Herr Blankenstein hat das sehr, sehr präzise noch einmal gesagt. Ich kann ihm nur beipflichten. Es ist sehr wichtig, dass das bei weitem nicht drei bis sechs Wochen dauern sollte. Ich bin auch nicht sicher, dass überhaupt jemand – auch jetzt – drei bis sechs Wochen braucht. Aber vielleicht steht das tatsächlich bei einigen Leuten auf deren Webseite.

Wir haben gerade jetzt auch Leitlinien für die SMA. Dort wird auch stehen, dass das nicht mehr als wenige Tage, maximal eine Woche, dauern sollte, also wirklich nur wenige Tage. Ich glaube, das muss auch genauso sein. Das heißt, in dem Moment, wo die Eltern bereits informiert sind, dass sie ein positives Ergebnis aus dem Neugeborenencreening haben, kann man schon alles anleiern; man kann schon die Einverständniserklärung einholen und anfangen mit den Familien die Lage zu besprechen. Genauso wie Herr Müller-Felber es gesagt hat, sollte die Sozial- und Neuropädiatrie sich so schnell wie möglich mit den Familien in Kontakt setzen, sodass man letzten Endes wirklich keinen Tag verliert. Ich glaube, das ist in der Tat ganz, ganz wichtig.

Ich weiß nicht genau, wie es sonst in Deutschland passiert und wie schwierig es ist oder auch nicht. Ich glaube aber, dass dieses Tracking, von dem alle meine Kollegen sprechen, ganz wichtig ist. Wenn man eine Möglichkeit hätte, dass in dem Moment, wo jemand einen positiven Befund hat, dass er in eine Datenbank, ein Register hineinkommt und dass jeder, genau das, was er gemacht hat, auch gleich quasi ad hoc ausfüllt, beispielsweise die Bestätigung der Kopien, dass man gleich schreibt: Ja, das ist bestätigt; der hat zwei oder drei Kopien – oder was auch immer. Der Arzt dokumentiert gleich: Ich habe den und den, dann und dann behandelt.

Ich glaube, das wäre in der Tat eine unglaublich wichtige Sache, einfach damit man so viel wie möglich aus dem Ganzen lernt. Auch wenn wir selbst mit der SMA in einer glücklichen Position sind, wissen wir immer noch eine ganze Menge nicht so ganz richtig, wie das später für diese Patienten aussehen wird. Deshalb müssen wir, glaube ich, diese Trackingsysteme und auch die klinischen Fortschritte, die diese Kinder machen, sehr genau dokumentieren.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Frau Professor Wirth. – Ich habe jetzt Wortmeldungen von Frau T., von Frau G. – beide von der Patientenvertretung – und von Herrn Müller-Felber. – Bitte sehr, Frau T.

**PatV:** Ich habe eine Frage an Herrn Blankenstein: Sie hatten gesagt, dass die Konfirmationsdiagnostik eventuell drei bis sechs Wochen dauern kann. Wäre es aus Ihrer Sicht vielleicht sinnvoll, dass auch Familien mit einem Verdacht auf die SMA gleich in spezialisierte Zentren kommen sollen? Sie wissen, dass wir gerade die 136a-Richtlinie auch für Zolgensma beschließen, wo sehr strenge Kriterien angelegt werden. Welches Zentrum darf es sein?

Meine Frage ist, ob Sie das bestätigen würden, dass im Prinzip auch Verdachtsfälle schon in ein Zentrum überwiesen werden sollten.

Die Frage an Frau Wirth: Meinten Sie damit das SMARtCARE-Register? Das ist im Prinzip das, was hoffentlich von allen Seiten benutzt wird; es läuft ja auch gut. Aber vielleicht weiß Herr Müller-Felber mehr dazu.

Meine Frage noch einmal: Sollten auch schon Verdachtsfälle vor der Konfirmationsdiagnostik die Möglichkeit haben, in diese spezialisierten Zentren zu gehen?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Die Frage geht an Herrn Blankenstein, ist das richtig Frau T.?

(PatV: Genau.)

– Herr Blankenstein, bitte.

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Wir haben im Screening verschiedene Methoden, und im SMA-Screening testen wir genetisch. Das heißt, wir können davon ausgehen, dass wir mindestens zweimal, also in einer Untersuchung und einer Wiederholungsuntersuchung, diese Deletion gezeigt und gesehen haben. Damit würde ich diese Fälle schon auf ein deutlich höheres Niveau setzen als nur einen Verdachtsfall bei, ich sage mal, ein bisschen erhöhtem Phenylalanin, wo man nicht weiß, ob es behandlungsbedürftig ist oder nicht.

Ich glaube, es ist für die Familien absolut unbedingt wichtig, dass sie dann mit einem richtig kompetenten Menschen in Kontakt kommen. Das heißt, in dem Fall ein neuromuskuläres Behandlungszentrum und auch einen erfahrenen neuromuskulären Behandler nach Möglichkeit als Erstkontakt. Also ich als Kinderarzt sage: Dieses Ersttelefonat ist absolut bindend und macht sozusagen die Stimmung der gesamten weiteren Therapie aus, und ich glaube, dass das dorthin muss.

Mit den drei bis sechs Wochen: Das habe ich von den Internetseiten. Ich denke, das sollte und kann nach den neueren genetischen Methoden innerhalb von 48 Stunden nach Probeneingang in dem entsprechenden Labor erledigt sein. Es ist dann tatsächlich sicherlich sinnvoll, – wir werden nicht so viele Kinder haben –, dass man das in irgendeiner Form auch nicht zu irgendeinem genetischen Labor schicken darf. Sondern, dass man auch dezidierte Ansprechpartner hat, die dann auch wissen: Das ist ein Screeningfall; da müssen wir eine Kommunikationsmethode finden, damit dann auch wirklich bevorzugt und schnell behandelt werden kann und nicht aus Kostengründen für lange Serienlängen noch eine Woche liegen gelassen wird bis die zehn Proben für die Methode voll sind – weil das ist die Realität in genetischen Laboren.

Insofern: Ja, ich denke, es sollte unbedingt das Behandlungszentrum sehr früh und auch im Verdachtsfall sagen können, sie haben nichts. Das kann nicht jeder. Dazu muss es auch ein erfahrener Mensch sein. Also selbst, wenn sich etwas einmal nicht bestätigen sollte, ist es unbedingt notwendig, dass tatsächlich jemand mit der Familie in Kontakt ist, der sehr genau weiß, wovon er redet. – Danke.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Blankenstein. Ich denke, die Frage ist beantwortet, Frau T.?

(PatV: Ja, vielen Dank. Die Frage ist beantwortet)

Wunderbar. – Dann übergebe ich an Frau G., ebenfalls von der Patientenvertretung.

**PatV:** Ich würde noch einmal ganz gerne eine Verständnisfrage stellen. Die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening hatte in der Stellungnahme angemerkt, dass die Konfirmationsdiagnostik für manche Erkrankungen – beispielsweise die Stoffwechselerkrankungen – sehr gut funktioniert, aber beispielsweise Mukoviszidose stellt ein großes Problem dar. Es wurde angemerkt, dass diese Problematik bei SMA auch besonders groß sein könnte.

Mir ist es nicht klar, denn bei einer Stoffwechselerkrankung gibt es auch nur spezielle Stoffwechselzentren, in die die Patienten, die Familien geschickt werden. Für mich ist das eine ähnliche Systematik, nämlich: Stoffwechselerkrankung ins Stoffwechselzentrum, neuromuskuläre Erkrankung ins neuromuskuläre Zentrum. Ich verstehe nicht, warum zwischen der alten Bahn – wie es gesagt wurde – und diesen neuen Bahnen unterschieden wird. Denn jede Erkrankung erfordert auch ein spezielles Zentrum. – Das wäre meine Verständnisfrage.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Frau G. – Wer antwortet? Frau Nennstiel, und Herr Blankenstein hat sich auch gemeldet. – Frau Nennstiel, bitte.

**Frau Dr. Nennstiel (GEKO):** Das Problem ist, dass das Stoffwechselscreening schon seit 1999 läuft. Es waren damals nicht so viele Krankheiten; es gab wenig Zentren. Und es hat überall eine ganz enge Kooperation schon bei der Einführung stattgefunden. Bei allen Krankheiten, die neu dazukommen, ist immer noch etwas Neues dabei; und auch die Kooperation ist oft nicht so eng. Es wäre wichtig, einfach eine engere Kooperation zu machen.

Ich kann nur sagen: Wir haben in Bayern die Regelung inzwischen so, dass die Eltern einwilligen, dass direkt ein Experte sie über die Erkrankung beim Verdachtsfall aufklärt. Das hat sich sehr bewährt; wir haben dazu auch eine Befragung gemacht; und die Eltern waren sehr viel zufriedener. Auch im Falle, dass das Kind gesund war, waren die Ängste deutlich weniger. – Danke.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Frau Nennstiel. – Herr Blankenstein, Sie haben dazu auch einen Kommentar?

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Ja. – Im Prinzip hat Frau Nennstiel schon vieles gesagt. Die Stoffwechselzentren haben die Screeninglabore mitgegründet und sind deswegen ganz eng zusammengewachsen. Das läuft seit 30 Jahren. Und es gibt deutlich weniger Stoffwechselzentren als Neuropädiater, weil es einfach mehr neurologisch kranke Kinder gibt. Natürlich passieren dort spannende Dinge.

Man kann sie jetzt behandeln, und man muss sich auch ein bisschen davor schützen, dass viele Leute denken: Das ist ja spannend, das kann ich vielleicht auch. In dieser Form ist es für uns absolut wichtig, dass man diese enge Zusammenarbeit regelt. Ich glaube, Herr Müller-Felber hat das auch schon zum Ausdruck gebracht, dass es im gegenseitigen Interesse ist. Aber es ist nicht jeder hier Neuropädiater; und es schützt nicht davor, dass ein Krankenhaus, ich sage mal, ein Kreiskrankenhaus XY, dass auch einen Neuropädiater hat, nicht sagt: Wieso geben wir den jetzt in das größere Zentrum ab, statt es selber zu machen? Es ist sicher sinnvoll, wenn man von vornherein versucht, dass solche Zweitwege zu funktionieren.

Wir haben am SCID gesehen, wenn die Fachgesellschaft das steuert – und Herr Müller-Felber hat ja auch schon Vorschläge gemacht –, dass das dann sehr gut funktioniert. Aber es muss sehr klar kommuniziert werden. Wir haben auch Screenings, wo das nicht so gut funktioniert. Im Hypothyreosescreening werden – ich glaube, Frau Nennstiel hat das publiziert – immer noch ein Drittel der Kinder von irgendwelchen Kinderärzten behandelt, und sie sehen niemals einen Experten. Ich als Kinderendokrinologe muss jetzt sagen, es sind einige Kinder dabei, die haben gar keine Hypothyreose und werden behandelt. Das schadet jetzt nichts. Aber in einem Fall von SMA werden die Konsequenzen deutlich mehr und auch die Therapie wird deutlich teurer, sodass es sich sehr lohnt, auch mit der entsprechenden Klarheit und Schärfe heranzugehen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Herr Professor Hoffman, Sie haben auch noch eine Ergänzung dazu?

**Herr Prof. Dr. Hoffmann (DGKJ):** Ja. – Ich screene seit schon deutlich vor 1999 sogar noch selber und habe auch diesbezüglich leider eine ganze Reihe von Erfahrungen, die im Grunde in der Regel immer darauf beruhen, dass die Einsender, kann man sagen, keine Ahnung von den einzelnen Krankheiten oder wenig Ahnung haben. Es ist da sowieso das Prinzip, dass die Zentren heranmüssen; und das ist nicht immer gegeben. Im Stoffwechsel hat es sich langsam eingespielt.

Es gibt hierbei aber auch einen wichtigen psychologischen Aspekt, der bei der spinalen Muskelatrophie genau wie bei der CF weit anders ist als bei Stoffwechselerkrankungen. Also manche Einsender sind wenigstens so klug, dass sie sagen, dass sie keine Ahnung haben, was da jetzt ist. Aber es ist irgendetwas aufgefallen, sodass einfach eine Kontrollprobe erfolgen soll. Das machen viele Eltern mit. Das haben wir bei CF auch in den Pilotprojekten lange erlebt, dass natürlich die zystische Fibrose sehr gut bekannt ist – Herr Müller-Felber müsste, glaube ich, auch schwierige Aspekte bei der SMA berichten können, die wir selber noch nicht ge-screent haben.

Wenn da solche Worte fallen wie, das ist eine SMA, oder: Ihr Kind ist positiv auf SMA oder auf CF getestet, dann wissen die Eltern relativ rasch sehr viel mehr von, als wenn ich Ihnen jetzt einen langen Stoffwechselnamen aufzähle, den sowieso, ich garantiere, in zwei Sekunden nur ein bis zwei von ihnen noch wiederholen können. Vor allen Dingen wissen sie sowieso nicht, was das heißt.

Das ist wirklich, auch wenn das arrogant klingt, ganz entscheidend. Wir haben Familien verloren beim CF-Screening, weil sie aufgrund der Nachricht, die ich jetzt nicht im Detail benennen kann, zugemacht haben. Aber ich kann auch als letztes Beispiel sagen: Selbst bei der Phenylketonurie – das ist auch nicht so bekannt –, aber im Originalton wurde von Ärzten gesagt: Früher wäre Ihr Kind gestorben, jetzt wird es nur noch blöd. – Oder: Ihre Milch ist giftig. – Das hat ein anderer Kollege weise von sich gegeben.

Das kann man vielleicht einfangen, aber wir erleben auch, dass diese primäre Nachricht interessanterweise – ich kann es nicht psychologisch erklären – diesen Familien ihr Leben lang begleitet, wenn dann der Experte sagt: Das war ja alles Blödsinn; das ist nur harmlos; Sie brauchen sich nie Gedanken zu machen, das Kind hat kein CF. Beim nächsten Husten fällt das den Eltern wieder ein.

Noch gefährlicher ist, dass wirklich Familien zumachen und nie wieder jemanden heranlassen, bis das Kind natürlich bei der SMA langsam verreckt. Ich weiß, dass genau das gleiche auch passiert ist. Als Herausforderung konnte das natürlich in dem Pilotprojekt in Bayern gut begegnet werden, weil das alles so geregelt gewesen ist. Von dem, was ich auch berichtet habe und was wir von der CF wissen, wird das mit absoluter Sicherheit genau in den gleichen Brunnen fallen.

Also: Jeder weiß, dass es diese Millionenspritze gibt und die Kinder sonst sterben. Das ist etwas, was primär schon kompetent nicht unbedingt im ersten Telefonat erzählt werden muss, aber dass man sagt, wir rufen an – oder Herr Müller-Felber sagt das auch – und sagen auch bei der CF: Kommen Sie am Mittwoch, und wir machen eine Diagnostik. Sodass man gleich sagt: Bis dahin ist es alles nicht so wild, oder wie immer wir das sagen. Aber das muss aus diesen Primäreinsendern heraus.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. Ich glaube, der Punkt ist sehr deutlich geworden. – Ich habe dennoch hier eine Rückfrage von Frau G. von der Patientenvertretung an Herrn Blankenstein. Ich habe auch eine Meldung von Frau Schw. von der Patientenvertretung; und dann hat sich Frau Professor Ceglarek gemeldet. – Erst einmal die Rückfrage von Frau G.

**PatV:** Sie sagten jetzt mehrfach, bei CF funktioniert das nicht gut, aber bei SCID wurde es gut geregelt. Konkrete Frage: Wie wurde es da geregelt?

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Wir sind wieder in einer relativ kleinen Gruppe der pädiatrischen Immunologen. Sie haben sich zusammengesetzt, haben Kriterien aufgestellt, haben Zentren festgelegt, haben diese Zentren auf ihrer Internetseite veröffentlicht, haben die Screeninglabore gemacht. Wir haben die Eltern gefragt – ähnlich wie es Frau Nennstiel auch schon gesagt hat –, ob Sie damit einverstanden sind, dass wir direkt Kontakt mit dem Zentren aufnehmen. Die immunologischen Zentren – es sind 16 Zentren in Deutschland, die festgelegt sind – nehmen dann das Telefon in die Hand, rufen die Familien an, bestellen sie für den nächsten Tag ein und sind mit uns in ganz enger Abstimmung, sodass wir auch wissen, was die Ergebnisse sind. Das funktioniert.

Bei der Mukoviszidose gibt es mehr Erkrankte, es gibt mehr Zentren. Es gibt Regionen, wo es Konkurrenzsituationen von Zentren gibt, wo auch die Angst besteht, dass das Screeninglabor – wie Herr Hoffmann auch schon sagte – eine Steuerungsfunktion beeinflussend übernimmt. Das muss tatsächlich in irgendeiner Form geregelt sein, dass es klar ist. Und bei der Mukoviszidose ist es leider so, dass wir in manchen Regionen bei 20 bis 30 Prozent der Patienten, die ein positives Screening haben, bis heute nicht wissen, was dabei herausgekommen ist. Das passiert beim SCID nicht, oder ist bisher nicht so passiert.

Das ist erst einmal eine reine Datensache, alles andere ist ein bisschen Spekulation. Jeder von uns hat dazu Ideen, warum das so ist. Ich kann sagen, dass wir in Berlin 100 Prozent haben. Aber woanders, in den Flächenstaaten oder da, wo in Regionen verschiedene Screeninglabore beteiligt sind und unterschiedliche Netzwerke bedient werden, ist das schwieriger. Aber der Fakt ist einfach gegeben – das hat Frau Nennstiel sehr schön mit den Zahlen gezeigt –, dass es bei der Mukoviszidose deutlich schlechter funktioniert als beim Stoffwechsel und beim SCID. Dadurch, dass es diese Vorstellung und die Tatsache gibt,



dass die Motoneurone jeden Tag weiter kaputt gehen, können wir uns diese Zeit nicht lassen, irgendwelche Kinder lost-to-follow-up zu haben.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. Ich glaube, der Punkt ist inzwischen sehr deutlich geworden. – Frau G. kann ich jetzt weitermachen in der Rednerliste? Ist Ihre Frage beantwortet?

(PatV: Ja, danke.)

Ich würde jetzt an Frau Schw. von der Patientenvertretung übergeben.

**PatV:** Im Prinzip kann ich mich dem eigentlich nur anschließen. Ich habe gehört, dass Herr Müller-Felber zusammen mit der Fachgesellschaft schon angefangen hat, Kriterien für Zentren zu erarbeiten. Wir haben das hier beim G-BA für Zentren gemacht, die Zolgensma anwenden dürfen, oder wir sind gerade noch dabei. Vielleicht kommt man da irgendwie zusammen, dass man sich vielleicht nicht unbedingt auf die Zolgensma-Zentren beschränkt. Aber das könnten brauchbare Richtlinien sein.

Ich habe das selber erlebt. Wir haben zwei Kinder mit SMA. Und wie einem die Erstdiagnose herübergebracht wird – ich bin jetzt wirklich schon ziemlich alt – das verfolgt einem sein ganzes Leben lang. Und das muss gut sein und muss so sein, dass die Eltern dann offen sind, offenbleiben und therapeutische Optionen diskutieren. Das ist unglaublich wichtig und natürlich auch das Tracking. Es wurde ja nun schon mehrmals gesagt, dass sichergestellt wird, dass die Patienten rasch einbestellt werden und die Kopienzahl bestimmt wird und aufgeschrieben wird, was mit den Kindern passiert.

Aber ganz wichtig ist, dass nicht irgendein Neuropädiater, der irgendwo sitzt und daran brennend interessiert ist – das ist ja wunderbar –, aber man kann das nicht jedem überlassen. Man muss wirklich Zentren definieren. – Das war es, danke.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Frau Schw. Ich denke, Sie haben das noch einmal sehr deutlich gemacht und gut zusammengefasst. Ich glaube, ansonsten ist dieser Punkt jetzt bei uns allen angekommen. Wir sollten nun schauen, ob es noch weitere Aspekte gibt, die wir heute hier diskutieren wollen. – Ich übergebe jetzt an Frau Professor Ceglarek.

**Frau Prof. Dr. Ceglarek (DGKL):** Ich habe dem Punkt nichts hinzuzufügen. In unserer Stellungnahme ist unsere Besorgnis genauso formuliert, dass, wenn Zentren nicht vorhanden sind, es dann an einer zeitnahen Versorgung fehlen könnte.

Ich möchte noch einmal einen Punkt vonseiten der DGKL aufgreifen: Es wird in § 17 Abs. 2 bei Messmethoden aufgeführt, dass es zugelassene Testverfahren sein müssen, dass es aber auch Inhouse-Methoden sein dürfen, wenn diese geeignete Ringversuche nachweisen. Wenn dieser Satz in dieser Form so in der Richtlinie Bestand haben würde, würde es so interpretierbar sein, dass die bereits immer gültigen Gesetzlichkeiten für die Durchführung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen, nämlich Medizinproduktegesetz und die daraus dann angedockte Rili-BÄK dann nicht gültig sein würden. Dort sind aber ganz klar die Vorgaben definiert, mit denen ich Laboratoriumsdiagnostik in Deutschland durchführen darf.

Darüber hinaus ist auch noch die Anforderung an die Labore, mit der Akkreditierung die Qualifikation nachzuweisen. Auch dort ist die Durchführung der internen und externen Qualitäts-

sicherung eindeutig geregelt. Insofern empfehlen wir, dies hier zu streichen, weil es sonst zu Missinterpretationen führen könnte.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Das ist ein sehr konkreter Punkt, der jetzt deutlich geworden ist. Gibt es Kommentare dazu, nur, um das ein bisschen zu sortieren? – Frau U. vom GKV-SV, bitte.

**GKV-SV:** Wenn Sie jetzt sagen, dass das mit den Richtlinien, mit dem, was vorgegeben ist, nicht übereinstimmt, gibt es einen konkreten Punkt, der nicht stimmt? Oder ist es nur, weil wir es nennen, gehen die Leute davon aus, dass die nicht gelten?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** – Frau Ceglarek, das geht direkt an Sie.

**Frau Prof. Dr. Ceglarek (DGKL):** In der Rili-BÄK sind in der DIN EN ISO 15 189, Akkreditierungsrichtlinie, über die externen Ringversuche hinaus eine Vielzahl anderer Qualitätssicherungspunkte, die insbesondere für IVD zugelassene Test-Kits, aber auch für Inhouse-Testkits gegeben sind.

Das heißt: Wenn wir das jetzt auf die Durchführung eines Ringversuches beschränken, wäre es dann gegeben, dass alles andere nicht mehr durchzuführen ist. Damit ist dieser Satz eigentlich nicht sinnvoll, weil es sowieso notwendig ist, externe Ringversuche durchzuführen, egal, ob ich eine Inhouse-Methode verwende oder einen IVD-Test.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Ich habe jetzt zu diesem Thema Meldungen von Herrn Blankenstein und von Frau Wirth.

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Ich unterstütze, was Frau Ceglarek sagt. Denn ich denke, wir sind alle darauf angewiesen, dass wir eine einheitliche Qualität der Diagnostik haben. Das heißt, wir müssen das ein bisschen enger fassen, nämlich wer, was, wie misst. Wir sehen das jetzt gerade am aktuellen Beispiel des Corona-Tests, wenn Sie positiv sind, haben Sie fünf oder zehn Prozent falsch Positive und andere haben nur Null oder 0,1 Prozent. Und diesen Unterschied können wir uns im Neugeborenen screening nicht leisten, weil die dahinter geschaltete Kette, was dann auch aufgefangen werden muss, Aufwand macht.

Das heißt, wir haben ein gemeinsames Interesse, dort die Qualität so hoch wie möglich zu halten. Deshalb sind natürlich zertifizierte und zugelassene Testverfahren ein Auswahlkriterium. Ich glaube, man muss es natürlich auf mehr Qualitätskriterien einschränken, als nur zu sagen: Ringversuch. Denn Ringversuchsbereiche sind relativ groß. Sondern, wenn man es offenlassen will, müssen notfalls auch ganz klare Angaben zu Sensitivität, Spezifität, Falsch-Positivität und Positive-Predictive-Value vorhanden sein. Ansonsten ist wirklich sozusagen der weichen Diagnostik Tür und Tor geöffnet.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Wobei ja immer die Frage zu stellen ist: Was müssen wir alles in der Richtlinie regeln und was nicht?

– Frau Wirth zu diesem Punkt und ich glaube, Frau T. von der Patientenvertretung auch zu diesem Punkt.

**Frau Prof. Dr. Wirth (GfH):** Ich wollte nur noch einmal kurz erwähnen, dass Ringversuche natürlich ganz wichtig sind, aber es muss auch die Teilnahme an den richtigen Ringversuchen sein. Leider Gottes muss man sagen, dass einige Ringversuche, die hier in Deutschland akzeptiert werden, nicht richtig der Qualität und den Maßstäben nahekommen, die beispielsweise im europäischen Bereich durchgeführt werden. Auf jeden Fall, wenn man Ringversuche macht, muss es dann auch das Richtige sein, weil alles andere eigentlich überhaupt keinen Sinn macht. Nur zu sagen, ich habe an einem Ringversuch teilgenommen, heißt noch lange nicht, dass ich dann auch die entsprechende Qualität erlangt habe.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Frau Wirth. – Ich habe jetzt zu diesem Thema eine Meldung von Frau T. von der Patientenvertretung und dann noch einmal Frau Ceglarek.

**PatV:** Die Frage ist ja: Soll das Wort „Ringversuch“ gestrichen werden? Die BÄK-Richtlinie gilt ja sowieso; sie ist ja deswegen nicht außer Kraft gesetzt. Es ist interessant, denn in der QS-Richtlinie, dem § 136a, reden wir natürlich genau über die gleichen Dinge; sie wird nächste Woche auf jeden Fall im Plenum beschlossen. Es wäre gut, wenn Sie die sich dann einmal anschauen könnten, weil da auch noch etwas geschrieben wird; da wurde gar nicht auf Ringversuche eingegangen. Also wäre es eigentlich sinnvoll, den Begriff „Ringversuch“ zu streichen, um es konkret zu machen?

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Jetzt ist sowieso Frau Ceglarek als nächstes auf der Rednerliste und dann noch einmal Frau U. vom GKV-SV.

**Frau Prof. Dr. Ceglarek (DGKL):** Genau, das ist unsere Intention, weil das sonst missverstanden werden kann. Ich meine, wir haben ja Gesetzlichkeit – das ist das Medizinproduktegesetz, die Medizinprodukte-Betreiberverordnung. Da wäre sowieso zu prüfen.

Insofern gibt es diese Regelung schon, unter welchen Bedingungen Labordiagnostik in Deutschland durchgeführt werden darf. Unserer Ansicht nach ist eine zusätzliche Regelung in der Richtlinie hiermit nicht erforderlich. Der Betrieb von Inhouse-Essays ist genau an die gleichen Qualitätsvorgaben, die in diesen Gesetzlichkeiten definiert sind, zu betreiben in Deutschland. Das schließt die Durchführung von Ringversuchen ein, die auch Voraussetzung für die Zulassung beispielsweise bei der KV sind.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank für die klare Auskunft. – Frau U., GKV-SV, und anschließend noch einmal Frau Professor Wirth.

**GKV-SV:** Ich würde jetzt hier noch einmal kurz zurückgehen zu dem Thema „Überleitung nach einem auffälligen Screeningbefund“.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Ich würde gerne klären, ob zu diesem anderen Punkt, den wir eben besprochen haben, alles gesagt ist, sonst gibt es ein völliges Durcheinander, weil ich noch alte Meldungen von vorher habe. Von daher: Sind zu diesem Thema Ringversuche und was wir hier formulieren sollen alle Fragen gestellt? Die Frage geht jetzt insbesondere an die AG-Mitglieder, die sich jetzt schon lange damit beschäftigen. – Frau Wirth haben Sie zu diesem Punkt noch relevanten Ergänzungsbedarf?

**Frau Prof. Dr. Wirth (GfH):** Ich würde „Ringversuch“ grundsätzlich nicht streichen. Ich glaube schon, dass es wichtig ist, dass man an Ringversuchen teilnimmt. Denn dadurch überprüft man ständig, ob man wirklich auf dem Laufenden ist und das Richtige macht. Nur man muss an dem richtigen Ringversuch teilnehmen. Ich glaube, das ist das Entscheidende. – Danke.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Genau. Aber es ist immer zu beachten, was der G-BA regeln kann und was dann am Ende im Rahmen einer Richtlinie nicht mehr in unserer Regelungskompetenz liegt. – Gibt es weitere Anmerkungen zu diesem Punkt? – Herr Professor Hoffmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Hoffmann (DGKJ):** Die Labore müssen ja trotzdem zugelassene Essays und Ringversuche machen. Gerade im Neugeborenen-Screening – das hat Herr Blankenstein auch angedeutet –, müssen wir eine um Klassen bessere Qualität erwarten und liefern als bei anderen Laboruntersuchungen, sage ich mal ungeschützt.

Dass die Labore zu dem Qualifizierten, und alles ist akkreditiert, zusätzlich an den möglichst richtigen Ringversuchen teilnehmen, wird dann auch schwierig. Der G-BA kann natürlich nicht auflisten, welche Ringversuche jetzt die richtigen sind; das können in zwei Jahren ja andere sein. Ich halte es jetzt für eine sinnvolle Bekräftigung, wenn man im Rahmen der Zertifizierung der Labore nachschaut, wie die Ringversuche von den Laboren mit den entsprechenden Reagenzien und allem, was dazugehört, aussehen. Ich glaube nicht, dass man es falsch verstehen kann. Das ist auf jeden Fall etwas, was auch bisher für die Labore definiert ist und gemacht werden muss. Also das sehe ich jetzt unabhängig von dem Produkt. Das ist einfach ein Aspekt, der wichtig ist. – Natürlich haben Sie recht, dass der G-BA nun wirklich nicht alles machen kann. Aber die Labore müssen im Setting des Neugeborenen-Screening zusätzlich Ringversuche machen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Genau. Wenn ich so einen Kommentar mache, heißt es natürlich nicht, dass wir das nicht für sinnvoll erachten. Aber wir müssen uns ja auf das fokussieren, was wir im Rahmen unserer Richtlinie hier regeln können.

Jetzt habe ich eine relativ alte Meldung von Herrn Müller-Felber wahrscheinlich mit einem neuen Thema und ein neues Thema von Frau U. [GKV-SV]. – Wer mag anfangen?

**GKV-SV:** Ich habe kein neues Thema. – Ich wollte noch einmal auf die vorherige Diskussion zurückkommen, und zwar, wie es weitergeht, wenn ein auffälliger Befund vorliegt, wie die Weiterleitung ist. Dazu wollte ich die Fachgesellschaften noch einmal fragen, ob es zumindest übergangsweise möglich ist, eine Lösung hinzubekommen, denn ich sehe jetzt durchaus ein sehr konstruktives Verhalten von allen Fachgesellschaften. Könnte es so etwas wie eine Übergangsmöglichkeit geben? – – [Tonstörung] – – Durch das Screening wird ja schon eine Konzentration auf die Zentren stattfinden.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Wir konnten Sie jetzt nicht gut verstehen, Frau U. Sie müssten vielleicht das Video ausmachen. – Jetzt habe ich dazu eine Meldung von Herrn Blankenstein.

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Soweit ich das von Frau U. verstanden habe: Ich glaube, es ist ganz wichtig, dass man hier eine Regelung findet. Wir wissen jetzt nicht, wie gut die Neuropädiatrien in der Selbstorganisation sind; bei den Immunologen hat das gut funktioniert. Man kann hoffen oder nicht hoffen, oder regeln. Es ist Sache des G-BA, das zu entscheiden. Mir ist ganz wichtig, dass wir das auf jeden Fall mit evaluieren, falls man gegebenenfalls Nachsteuerungsbedarf hat. Ansonsten glaube ich nicht, dass es sich von alleine regelt. Der Punkt ist heute auch schon zehnmal gesagt worden: Es macht sicher Sinn, je mehr Erkrankungen wir haben, umso mehr aus den Händen der Einsender, was die Nachrichtenüberbringung und die Weiterleitung angeht, herauszunehmen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Frau U. ist Ihre Frage ausreichend beantwortet?

**GKV-SV:** Ja, ich bin zufrieden.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Gut. – Ich habe eine Meldung von Herrn Müller-Felber.

**Herr Prof. Dr. Müller-Felber (GNP):** Im Grunde geht es immer um das gleiche. – Ich denke, wir haben in der GNP schon ziemlich klar definiert, wie die Kriterien sein sollten: dass eine ereignisoffene Entscheidung möglich ist; dass wir alle Therapieverfahren anbieten müssen; dass es eingefahrene Bahnen gibt, wie die Bestätigung der Diagnostik läuft und weitere Dinge mehr. Ich glaube, was wichtig wäre, ist, dass tatsächlich im Beschluss steht, welche Fachgesellschaft befugt ist, diese Zentren zu definieren. Ich glaube, das ist der wesentliche Punkt. Der Vorschlag wäre, dass es eine Kombination aus GNP und DGKJ ist, dann hätte man wirklich alle Beteiligten im Boot.

Und man muss Zentren wirklich nach definierten Kriterien auswählen, die wir auch schon innerhalb der GNP im Vorstand verabschiedet haben. Das ist also soweit auch schon über die Bühne. Wir werde es der DGKJ noch zur Diskussion stellen. Aber wichtig wäre, dass wir ein gewisses Mandat haben, tatsächlich auch so ein Zentrum auszuwählen, damit es irgendeine Bindung hat. – Das wäre aus meiner Sicht ein entscheidender Punkt.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Professor Müller-Felber. – Ich habe jetzt Meldungen – ich weiß nicht, ob zu diesem Thema oder ein neues – von Frau T. [*PatV*], Frau Sch. [*DKG*] und Frau Goldbach [*PatV*]. – Herr Lange, ich möchte Ihnen nur sagen, dass ich Ihren Kommentar nicht vergessen habe. Aber jetzt hat Frau T. von der Patientenvertretung erst einmal das Wort.

**PatV:** Es geht ja jetzt um die Frage der Zentren. Wie gesagt, noch einmal: Die § 136-Richtlinie regelt zwar die Behandlung von Zolgensma, aber dort muss im Prinzip entschieden werden, welche Kinder für Zolgensma infrage kommen. Das heißt, die Zentrumsdiskussion ist meiner Ansicht nach fast abgeschlossen, die ist definiert auch mit dem Papier, das Sie schon im Unterausschuss Arzneimittel erwähnt haben.

Meine andere Frage betrifft die Überleitung, also wer im Prinzip vor Einsatz der Zentren eigentlich die Diagnose übermittelt. Könnten wir in dem Beschluss hier irgendetwas konkret ändern, um Ihnen oder den Kindern zu helfen? Was könnten wir hier an der Stelle machen, damit das Problem, dieses Leck, wer der Einsender ist, wer die Diagnose oder die Ver-

dachtsdiagnose macht, gelöst werden kann? Was könnten wir hier in dem Beschlussentwurf noch verbessern?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Herr Blankenstein hat einen Vorschlag.

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Auch das ist schon mehrfach gesagt worden. Ich glaube, wir wären alle glücklich darüber, wenn wir regeln könnten, dass die Zentren sozusagen die Kontaktaufnahme aktiv zu den Eltern organisieren. Das heißt, das Screeninglabor informiert den Einsender, aber die Kontaktaufnahme zu den Eltern erfolgt dann über das Zentrum.

Ich glaube, damit wäre der wesentliche Punkt, nämlich diese unsichere Kommunikationsstrecke vom Einsender zu den Eltern, wobei auch keiner weiß, wie lange das dauert, geregelt. Wenn wir das in irgendeiner Form aufnehmen könnten, glaube ich, würde uns allen ein großer Stein vom Herzen fallen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Beantwortet das Ihre Frage, Frau T. *[PatV]*.

**PatV:** Ja, fast.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Wenn Sie schon etwas regeln, wo noch etwas aufgenommen werden sollte, müssten wir das einmal G-BA-intern besprechen. – Frau Wirth auch noch zu dieser Frage von Frau T. *[PatV]*?

**Frau Prof. Dr. Wirth (GfH):** Genau. – Es ist ja so, dass wir im Prinzip unsere Befunde an den Einsender schicken. Das heißt, man müsste wirklich gewährleisten, dass das neuropädiatrische Zentrum der Einsender ist, damit die auch den Befund, den Bestätigungsbefund bekommen. Das ist ganz wichtig. Insofern kann ich hier nur noch einmal appellieren, dass tatsächlich sich so schnell wie möglich das neuropädiatrische Zentrum dort einschaltet und dann auch diese Blutprobe zur Bestätigung der Diagnostik an uns schickt. Ansonsten geht das einfach nur an den niedergelassenen Einsender oder den Hausarzt.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Ich habe jetzt eine Meldung von Frau Sch. von der DKG und dann von Frau G. von der Patientenvertretung.

**DKG:** Meine Frage geht jetzt noch einmal in eine ganz andere Richtung. – Wie wir vorhin von den Stellungnehmern angedeutet bekommen haben, haben wir im § 24, was die QS der Labore betrifft, QS-Vorschriften hinsichtlich der PCR hinterlegt. Wir hatten hier relativ klar die PCR mit dem Hinweis noch einmal angefügt, dass auch die homozygote Deletion als PCR nachgewiesen werden sollte.

Unsere Frage ist: Es gab von Stellungnehmern auch eine offene Formulierung. Inwiefern würde es auch ausreichen, eine offene Formulierung im Sinne von PCR besser zu finden, oder muss noch etwas mit quantitativ und qualitativ eingefügt werden? Oder würde Ihnen auch die PCR als solches reichen?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Wer mag diese Frage beantworten. Ich sehe, dass sich Herr Blankenstein gemeldet hat. Ich begrüße auch Herrn Dr. Cirak für die Arbeitsgemeinschaft für Gen-Diagnostik. – Herr Blankenstein, bitte.

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Wir verhandeln in den letzten Jahren sehr intensiv neue Erkrankungen. Dieser § 24 würde ja immer länger werden, wenn wir zu jeder Erkrankung, jede neue Sache aufnehmen. Wir haben tatsächlich methodisch eine sehr ähnliche Vorgehensweise wie beim SCID-Screening, sodass ich dafür keine Notwendigkeit sehe.

Also: Wir haben die Tandem-Massenspektrometrien drin, haben jedoch bei der Tyrosämie nicht gesagt, dass wir noch einmal 20 000 Tandem-Massenspektrometrien aus Succinylaceton machen müssen. Ähnlich würde ich das hier sehen. Wir haben die Quantität und Qualität nach § 24 für das SCID-Screening schon geregelt. Ich glaube nicht, dass es Sinn macht, dies jetzt noch zu spezifizieren.

PCR allgemein ist so ein bisschen zu vage – das kann ich auch mit einem Agarose-Gel machen –, damit kann ich keine Erkrankung sehen. Aber ich denke, wer eine quantitative PCR hat, wenn der Essay an sich gut konzipiert ist – wie Frau Ceglarek gesagt hat, zugelassen –, spezifisch et cetera, also nach der IVDR-Richtlinie funktioniert, dann ist, glaube ich, genügend Regelung vorhanden, und es muss dann nicht noch einmal neu geregelt werden.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. Ich glaube, es ist deutlich geworden. Oder Frau Sch.? Das ist im Prinzip auch das, was vorhin zu dem Thema schon einmal gesagt worden ist. – Ich habe jetzt eine Meldung von Frau G. [PatV].

**PatV:** Herr Müller-Felber sagte, dass die GNP mit der DGKJ schon dabei ist, die Kriterien und Voraussetzungen zu regeln, dass man dann alle relevanten Parteien im Boot hat. Ich würde allerdings darum bitten, dass man auch die Patientenorganisationen in solche Regelungen involviert. Denn wir sind diesbezüglich durchaus auch eine relevante Partei.

Aber ich würde auch gerne noch einmal die Frage von Frau T. [PatV] aufgreifen, auf die ich noch keine Antwort vernommen habe, weshalb man sich nicht an der Richtlinie § 136a orientiert, wo nach meinem Verständnis diese Voraussetzungen auch bereits geregelt wurden. Warum soll man also noch einmal separate Kriterien aufstellen?

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Irgendwie sind die Regelungen nach § 136a jetzt aber nicht der Gegenstand, den wir hier zur Diskussion gestellt haben, Frau G. Oder sehe ich das falsch? – Herr Müller-Felber, bitte.

**Herr Prof. Dr. Müller-Felber (GNP):** Es sind nur noch ein paar Spezifika beim Neugeborenen-Screening, nämlich, dass diese Schiene zur Bestätigungsreaktion zeitnah möglich ist. Das ist etwas, was man bei der Zolgensma-Therapie nicht primär als Problem hat. Das ist der wesentliche Unterschied. Es ist da also tatsächlich diese Trackingsache möglich. Alles andere deckt sich. Aber rein formal haben wir sicher noch das Problem, dass die Diagnostik zeitnah funktionieren muss, was bei Zolgensma nicht der kritische Punkt ist.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank für diese kurze und präzise Antwort, Herr Müller-Felber. – Ich habe noch eine ältere Frage, die ich an die AG, respektive an die leitende Referentin weitergebe, nämlich: Wie ist der Ausblick über die Festlegung der Evaluation? Vielleicht kann jemand dazu kurz einen Kommentar abgeben? Das war die Frage von Herrn Dr. Langer. – Frau Thomas, bitte.

**Frau Thomas (G-BA):** Geplant ist es, ein Evaluationskonzept zu erstellen, und zwar über das gesamte Neugeborenencreening und dann natürlich auch mit Blick auf die einzelnen Zielerkrankungen. Das wird konzeptionell angegangen werden im Nachgang der Beschlussfassung zur Sichelzellerkrankheit und zum SMA-Screening. Das heißt, am Anfang des nächsten Jahres möchte sich die AG hier mit diesem Beratungsthema explizit befassen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** So ist der bisherige Plan, Herr Langer. – Wobei natürlich vor allem bei dieser Anhörung, wenn ich das mit meinen Worten jetzt einmal ganz kurz zusammenfassen darf, sicher deutlich geworden ist, dass insbesondere beim SMA-Screening auch noch viele Dinge unklar sind oder sagen wir mal, noch offene Fragen bestehen. Darauf muss man sicher ganz besonders achten. Aber ich denke, darauf wird die AG entsprechend reagieren, der G-BA entsprechend reagieren.

Ich kann Ihnen versichern, dass wir dieses Evaluationskonzept sicher nicht ohne Einbeziehung von Experten aufzustellen. Ich denke, das war Ihre primäre Frage. – Vielen Dank dafür. Gibt es weiteren Austauschbedarf? Das ist erkennbar nicht der Fall, zumindest habe ich jetzt hier keine neue Wortmeldung. – Doch, Frau Schw. [PatV], bitte.

**PatV:** Vielen Dank. – Ich hoffe, meine Frage passt jetzt da rein, die an Herrn Blankenstein geht. Uns ist einmal daran gelegen, dass die Kinder schnell behandelt werden, das ist keine Frage. Uns ist aber als Patientenvertretung auch ganz besonders daran gelegen, dass, sobald der Beschluss gefasst wird, er auch möglichst schnell umgesetzt wird, auch, wenn jetzt Herr Blankenstein meint: Mit der PCR, mit den 20 000, das machen wir im Prinzip sowieso, und auch bei SCID ist die Methode ähnlich, und jetzt müssen nicht 20 000 mit diesem Primer nachgewiesen werden.

Die Frage ist jetzt: Wie viele Monate, wie viel Zeit brauchen die Labore Ihrer Meinung nach, um den Beschluss umzusetzen? Uns ist natürlich – wie ich schon am Anfang gesagt habe – an eine möglichst schnelle Umsetzung gelegen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Bitte, Herr Blankenstein.

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Das hat verschiedene Elemente. Das eine ist: Jedes Labor funktioniert ein klein bisschen anders. Wir sind eigentlich an einer flächendeckenden Einführung interessiert. Das heißt, es kann keiner. Auch rechtlich ist das schwierig, wenn man in einer Region schon mal anfängt und in der anderen noch nicht.

Das andere, muss man ehrlich sagen, ist auch ein Abrechnungsthema. Der Bewertungsausschuss hat sechs Monate Zeit, das zu bewerten. Und wir dürfen aus standesrechtlichen Dingen diese Sachen nicht einführen ehe sie nicht bewertet und vergütet sind. Denn sonst ist es unerlaubte Werbung oder so etwas. Außerdem gibt es einige Labore, die tatsächlich so ihre Kapazität machen müssen, auch Gerätschaften kaufen müssen. Insofern sind wir mit den sechs Monaten sehr glücklich. Denn dann sind wir sicher, dass alle anfangen können.

Jetzt könnte man sagen: Vielleicht ginge es auch nach drei, vier oder fünf Monaten. Aber man kann auch sagen, wir geben eine Rückmeldung, wann wir starten können, aber wir können nicht am Tag nach der Verkündigung starten. Wir haben am Tag nach der Verkündigung auch noch keinerlei Vergütung. Insofern ist ein bisschen Zeit einfach notwendig bis es funktioniert.



Ich glaube, wir sind natürlich alle daran interessiert, dass keiner verpasst wird. Aber sozusagen ein Startchaos zu haben, damit ist, glaube ich, auch niemanden geholfen. Insofern muss man einen Kompromiss finden, der uns aber, ich sage mal, mindestens drei Monate Zeit gibt, dass dann auch umzusetzen. Ich glaube, nach sechs Monaten kann ich mehr oder minder garantieren, dass die Labore alle am Start sind. Wenn einige auch zwei Monate früher am Start wären, weiß ich nicht, ist es schön, aber dann muss man überlegen, was man macht. Aber ich kann jetzt nicht einen Termin nennen, wann es startet. Aber es startet auf gar keinen Fall am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Herzlichen Dank, Herr Blankenstein. – Frau Schw. [PatV], ich glaube, die Frag ist gut beantwortet?

**PatV:** Ja, die Frage ist sehr gut beantwortet. – Ich möchte noch einmal betonen, dass uns natürlich an einem möglichst schnellen Beginn ganz viel gelegen ist. Aber damit höre ich jetzt auf. – Danke.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Ja, wir wissen das. Und ich hoffe, Sie haben auch wahrgenommen, dass wir uns wirklich sehr bemüht haben, jetzt hier auch schnell zu einer Beschlussfassung zu kommen. Insofern ist uns allen, glaube ich, klar, dass wir unter einem hohen Zeitdruck und Druck von außen stehen. – Das wären meine abschließenden Worte.

Ich möchte mich herzlich bei Ihnen für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung bedanken; herzlich bedanken für den wirklich fundierten fachlichen Austausch und für das konstruktive Begleiten unserer Richtlinienerstellung. Ich wünsche allen einen guten Tag und eine schöne Mittagspause. – Vielen Dank an die externen Gäste.

Schluss der Anhörung: 13:34 Uhr

#### Würdigung der Stellungnahmen:

Die mündlichen Stellungnahmen enthalten Hinweise zu folgenden Aspekten:

Für die Sicherstellung der Qualität der Diagnostik aus Trockenblut verbleibt die Anforderung an Ringversuche in der Richtlinie. Das Wort ‚geeignet‘ stellt hingegen einen unbestimmten Rechtsbegriff dar und wird daher gestrichen. Im Ergebnis bleibt es beim ursprünglichen Wortlaut.

Weiterhin wurde in der mündlichen Anhörung erläutert, dass mit der Einführung eines Screenings auf SCID (siehe Beschluss vom 22.11.2018) bereits Erfahrungen mit dem Laborverfahren quantitativen oder semi-quantitativen PCR vorliegen. Die Diagnostik der gegenständlichen Zielerkrankung erfolgt ebenfalls mittels einer quantitativen oder semi-quantitativen PCR. Entsprechend kann auf die Nennung der PCR zum Nachweis einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion im §24 verzichtet werden.

Somit ergibt sich aus den mündlichen Stellungnahmen Änderungsbedarf am Beschlussentwurf in den §§ 17 und 24 im Vergleich zum Entwurf für die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens.

**C Anlagenverzeichnis**

Anlage 1	IQWiG-Abschlussbericht „Neugeborenenenscreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie“, S18-02, Version: 1.0, Stand: 27.02.2020
Anlage 2	Dokumentation der Expertenanhörung
Anlage 3	Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf „ <i>Neugeborenenenscreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie</i> “ sowie die Schreiben der Gendiagnostik-Kommission



IQWiG-Berichte – Nr. 891

# **Neugeborenenenscreening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie**

**Abschlussbericht**

Auftrag: S18-02  
Version: 1.0  
Stand: 27.02.2020

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Neugeborenen Screening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

13.12.2018

**Interne Auftragsnummer:**

S18-02

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A8 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

#### **Externe Sachverständige**

- Tim Mathes, Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Witten/Herdecke
- Barbara Prediger, Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Witten/Herdecke
- Benedikt Schoser, Friedrich-Baur-Institut, Neurologische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München

Das IQWiG dankt den externen Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

#### **Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Lina Rodenhäuser
- Andrea Steinzen
- Inga Overesch
- Anne Rummer
- Lisa Schell
- Wiebke Sieben
- Sibylle Sturtz
- Vera Weingärtner

**Schlagwörter:** Neugeborenen Screening, Spinale Muskelatrophie im Kindesalter, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

**Keywords:** Neonatal Screening, Spinal Muscular Atrophies of Childhood, Benefit Assessment, Systematic Review

## **Kernaussage**

### ***Fragestellung***

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Neugeborenen-screenings auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie (SMA). Dabei wird das Neugeborenen-screening auf 5q-assozierte SMA in Kombination mit einer Vorverlegung der Diagnosestellung und Behandlung im Vergleich zu keinem 5q-assozierte-SMA-Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bewertet.

### ***Fazit***

Zum Vergleich eines Neugeborenen-screenings auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie (SMA) versus kein Neugeborenen-screening lagen keine vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette vor. Daher wurden Interventionsstudien, die einen Vergleich eines früheren mit einem späteren Therapiebeginn ermöglichen, sowie Studien zur diagnostischen Güte herangezogen, die mittels Linked-Evidence-Ansatz zusammengeführt wurden.

Für den **Vergleich eines früh- versus einen spätsymptomatischen Therapiebeginn** konnte 1 kleine randomisierte kontrollierte Studie mit kurzer Beobachtungsdauer herangezogen werden, die eine medikamentöse Therapie im Vergleich zu einer Scheinbehandlung bei Kindern mit infantiler 5q-assoziierter SMA untersuchte. Anhand von Subgruppenanalysen zeigten sich für den kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung sowie für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine Effektunterschiede zwischen Kindern mit frühsymptomatischem Therapiebeginn (Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen) und Kindern mit späterem Therapiebeginn (Krankheitsdauer  $> 12$  Wochen). Bezüglich beider Endpunkte profitieren Kinder mehr von einem frühsymptomatischen als von einem spätsymptomatischen Therapiebeginn. Zu den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zeigten sich jeweils keine Effektunterschiede zwischen den Subgruppen. Für andere Endpunkte lagen keine verwertbaren Daten vor.

Zum **Vergleich eines prä- versus einen frühsymptomatischen Therapiebeginn** wurde 1 kleine, vom Hersteller auf Anfrage zur Verfügung gestellte, retrospektive vergleichende Studie eingeschlossen. Es konnten Daten zu Kindern mit diagnostizierter 5q-assoziierter SMA und 2 *SMN2*-Kopien (d. h. prognostizierter oder bestätigter infantiler SMA) herangezogen werden. Für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine zeigten sich große Effekte zugunsten des präsymptomatischen im Vergleich zum frühsymptomatischen Therapiebeginn (Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen), die sich nicht allein durch Verzerrung erklären ließen (dramatischer Effekt). Bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des präsymptomatischen Therapiebeginns. Diese beobachteten Unterschiede wurden als nicht groß genug eingeschätzt, als dass sie jeweils nicht allein durch die Einwirkung von Störgrößen zu erklären gewesen sein könnten. Bei den Endpunkten Gesamtüberleben, dauerhafte Beatmung sowie Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und Rückenschmerzen

zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Kriterien eines dramatischen Effekts waren nicht erfüllt. Für andere Endpunkte wurden keine Daten angefragt.

Zu **Patientinnen und Patienten mit einem späteren Krankheitsbeginn als bei der infantilen Form** konnten keine vergleichenden Interventionsstudien herangezogen werden.

Für die Bewertung der **diagnostischen Güte** konnten 4 Studien herangezogen werden, in denen jedoch allein die positiven Testergebnisse überprüft wurden (Verification-of-only-positive-Testers-Design). Die Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, dass die untersuchten Testverfahren für ein Screening bei Neugeborenen auf 5q-assozierte SMA geeignet sind. Unklar bleibt, wie viele erkrankte Kinder nicht gefunden werden.

**Zusammenfassend** ergibt sich ein Hinweis für einen Nutzen des Neugeborenen screenings auf 5q-assozierte SMA im Vergleich zu keinem Screening. Dieses Ergebnis beruht zum einen auf Daten zur prä-, früh- und spätsymptomatischen Arzneimittelbehandlung von Kindern mit diagnostizierter 5q-assoziierter SMA und prognostizierter oder bestätigter infantiler Form. Den herangezogenen Daten ist eine Zeitpunkt-Wirkungs-Beziehung zu entnehmen, der zufolge bessere Therapieergebnisse erzielt werden, je früher die Therapie einsetzt. Zum anderen basiert die Ableitung eines Hinweises für einen Nutzen des Neugeborenen screenings auf der Eignung diagnostischer Testverfahren und der Möglichkeit, mittels Neugeborenen screening eine Vorverlegung der Diagnosestellung (und damit der Therapie) zu erlangen. Die verfügbaren Daten erlauben keine Schlüsse, ob durch das Screening identifizierte Kinder mit spätem Krankheitsbeginn der SMA (d. h. Symptombeginn erst nach Jahren) bereits von einem präsymptomatischen Therapiebeginn profitieren würden. Derzeit unklar ist somit vor allem der Umgang mit im Screening identifizierten Neugeborenen mit erwartbar spätem Krankheitsbeginn ( $\geq 4$  SMN2-Kopien). Ein adäquater Umgang mit diesen Kindern und ihren Familien – einschließlich der Erwägung einer selbstbestimmten Entscheidung über das (Nicht-)Wissen zum Vorliegen milde verlaufender SMA-Formen – ist bei Einführung eines Neugeborenen screenings zu berücksichtigen.

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Kernaussage</b> .....	<b>iii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>xi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xiii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xiv</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>7</b>
<b>4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung</b> .....	<b>7</b>
<b>4.2 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette</b> .....	<b>7</b>
<b>4.3 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn</b> .....	<b>7</b>
4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	7
4.3.1.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn .....	7
4.3.1.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn .....	9
4.3.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte .....	11
4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	13
4.3.3.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn .....	13
4.3.3.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn .....	13
4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	13
4.3.4.1 Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung .....	13
4.3.4.1.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	13
4.3.4.1.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	14
4.3.4.2 Ergebnisse zum Gesamtüberleben .....	14
4.3.4.2.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	14
4.3.4.2.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	14
4.3.4.3 Ergebnisse zum krankheitsspezifischen Überleben .....	14
4.3.4.3.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	14
4.3.4.3.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	15
4.3.4.4 Ergebnisse zum Erreichen motorischer Meilensteine.....	15
4.3.4.4.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	15
4.3.4.4.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	16
4.3.4.5 Ergebnisse zu Entwicklungs- und Wachstumsstörungen.....	17



4.3.4.5.1	Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	17
4.3.4.5.2	Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	18
4.3.4.6	Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten .....	18
4.3.4.6.1	Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	18
4.3.4.6.2	Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	18
4.3.4.7	Ergebnisse zu Atemnot .....	18
4.3.4.7.1	Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	18
4.3.4.7.2	Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	18
4.3.4.8	Ergebnisse zur dauerhaften Beatmung.....	18
4.3.4.8.1	Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	18
4.3.4.8.2	Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	18
4.3.4.9	Ergebnisse zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen .....	19
4.3.4.9.1	Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	19
4.3.4.9.2	Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	19
4.3.4.10	Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen .....	19
4.3.4.10.1	Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	19
4.3.4.10.2	Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	19
4.3.4.11	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Kindes.....	20
4.3.4.11.1	Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	20
4.3.4.11.2	Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	20
<b>4.4</b>	<b>Studien zur diagnostischen Güte .....</b>	<b>20</b>
4.4.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	20
4.4.2	Vorhandene bewertungsrelevante Zielgrößen .....	22
4.4.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit.....	22
4.4.4	Ergebnisse zu den Zielgrößen.....	22
<b>4.5</b>	<b>Zusammenfassung der Beleglage.....</b>	<b>23</b>
<b>5</b>	<b>Einordnung des Arbeitsergebnisses .....</b>	<b>25</b>
<b>6</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>31</b>
<b>Details des Berichts .....</b>		<b>33</b>
<b>A1</b>	<b>Projektverlauf .....</b>	<b>33</b>
<b>A1.1</b>	<b>Zeitlicher Verlauf des Projekts .....</b>	<b>33</b>
<b>A1.2</b>	<b>Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf.....</b>	<b>33</b>
<b>A2</b>	<b>Methodik gemäß Berichtsplan 1.0.....</b>	<b>35</b>
<b>A2.1</b>	<b>Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette in die Untersuchung.....</b>	<b>36</b>
A2.1.1	Population.....	36
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention .....	36
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte .....	36

A2.1.4	Studientypen .....	37
A2.1.5	Studiendauer .....	38
A2.1.6	Publikationssprache .....	38
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	38
<b>A2.2</b>	<b>Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn in die Untersuchung .....</b>	<b>38</b>
A2.2.1	Population .....	39
A2.2.2	Prüf- und Vergleichsintervention .....	39
A2.2.3	Patientenrelevante Endpunkte .....	39
A2.2.4	Studientypen .....	39
A2.2.5	Studiendauer .....	40
A2.2.6	Publikationssprache .....	40
A2.2.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	40
<b>A2.3</b>	<b>Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte in die Untersuchung.....</b>	<b>40</b>
A2.3.1	Population.....	41
A2.3.2	Indextest.....	41
A2.3.3	Referenztest .....	41
A2.3.4	Zielgrößen.....	41
A2.3.5	Studientypen .....	41
A2.3.6	Studiendauer .....	42
A2.3.7	Publikationssprache .....	42
A2.3.8	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	42
<b>A2.4</b>	<b>Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf .....</b>	<b>42</b>
<b>A2.5</b>	<b>Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....</b>	<b>43</b>
<b>A2.6</b>	<b>Umfassende Informationsbeschaffung .....</b>	<b>43</b>
A2.6.1	Informationsquellen.....	43
A2.6.2	Selektion relevanter Studien.....	44
<b>A2.7</b>	<b>Informationsbewertung und Synthese .....</b>	<b>45</b>
A2.7.1	Darstellung der Einzelstudien.....	45
A2.7.1.1	Darstellung der Einzelstudien (vergleichende Interventionsstudien) .....	45
A2.7.1.2	Darstellung der Einzelstudien (Studien zur diagnostischen Güte).....	45
A2.7.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	46
A2.7.2.1	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (vergleichende Interventionsstudien).....	46
A2.7.2.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Studien zur diagnostischen Güte).....	47
A2.7.3	Metaanalysen .....	47

A2.7.3.1	Metaanalysen (vergleichende Interventionsstudien).....	47
A2.7.3.2	Metaanalysen (Studien zur diagnostischen Güte).....	48
A2.7.4	Sensitivitätsanalysen.....	48
A2.7.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	49
A2.7.6	Aussagen zur Beleglage.....	49
<b>A3</b>	<b>Details der Ergebnisse .....</b>	<b>51</b>
<b>A3.1</b>	<b>Umfassende Informationsbeschaffung .....</b>	<b>51</b>
A3.1.1	Primäre Informationsquellen .....	51
A3.1.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	51
A3.1.1.2	Studienregister .....	53
A3.1.1.3	Herstellieranfragen.....	54
A3.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	56
A3.1.2.1	Zulassungsbehörden.....	57
A3.1.2.2	Durch den G-BA übermittelte Dokumente .....	57
A3.1.2.3	G-BA-Website und IQWiG-Website .....	57
A3.1.2.4	Anwendung weiterer Suchtechniken .....	57
A3.1.2.5	Anhörung .....	57
A3.1.2.6	Autorenanfragen.....	58
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	58
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse .....	58
<b>A3.2</b>	<b>Vergleichende Interventionsstudien zur Screeningkette.....</b>	<b>59</b>
<b>A3.3</b>	<b>Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn.....</b>	<b>59</b>
A3.3.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie .....	59
A3.3.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	59
A3.3.1.1.1	Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	59
A3.3.1.1.2	Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	64
A3.3.1.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials.....	69
A3.3.1.2.1	Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	69
A3.3.1.2.2	Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	69
A3.3.2	Patientenrelevante Endpunkte .....	69
A3.3.2.1	Kombinierter Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung .....	69
A3.3.2.1.1	Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	69
A3.3.2.1.2	Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	72
A3.3.2.2	Gesamtüberleben.....	72
A3.3.2.2.1	Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	72
A3.3.2.2.2	Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	72
A3.3.2.3	Krankheitsspezifisches Überleben .....	73

A3.3.2.3.1	Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	73
A3.3.2.3.2	Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	73
A3.3.2.4	Erreichen motorischer Meilensteine .....	73
A3.3.2.4.1	Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	73
A3.3.2.4.2	Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	76
A3.3.2.5	Entwicklungs- und Wachstumsstörungen.....	79
A3.3.2.5.1	Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	79
A3.3.2.5.2	Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	79
A3.3.2.6	Krankenhausaufenthalte.....	79
A3.3.2.6.1	Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	79
A3.3.2.6.2	Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	79
A3.3.2.7	Atemnot.....	79
A3.3.2.7.1	Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	79
A3.3.2.7.2	Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	79
A3.3.2.8	Dauerhafte Beatmung .....	79
A3.3.2.8.1	Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	79
A3.3.2.8.2	Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	80
A3.3.2.9	Schwerwiegende respiratorische Ereignisse .....	80
A3.3.2.9.1	Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	80
A3.3.2.9.2	Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	81
A3.3.2.10	(Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse.....	81
A3.3.2.10.1	Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	81
A3.3.2.10.2	Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	85
A3.3.2.11	Gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes.....	86
A3.3.2.11.1	Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ..	86
A3.3.2.11.2	Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn ....	86
A3.3.2.12	Metaanalysen .....	86
A3.3.2.13	Sensitivitätsanalysen .....	86
A3.3.2.14	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	86
<b>A3.4</b>	<b>Studien zur diagnostischen Güte .....</b>	<b>86</b>
A3.4.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	86
A3.4.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	86
A3.4.1.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials.....	89
A3.4.2	Ergebnisse zu den Zielgrößen.....	90
A3.4.2.1	Ergebnisse zum positiven prädiktiven Wert .....	90
A3.4.2.2	Sensitivitätsanalysen .....	92
A3.4.2.3	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	92

<b>A4</b>	<b>Kommentare.....</b>	<b>93</b>
<b>A4.1</b>	<b>Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten .....</b>	<b>93</b>
<b>A4.2</b>	<b>Kritische Reflexion des Vorgehens .....</b>	<b>93</b>
<b>A4.3</b>	<b>Würdigung der Anhörung.....</b>	<b>96</b>
<b>A5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>133</b>
<b>A6</b>	<b>Studienlisten .....</b>	<b>142</b>
<b>A6.1</b>	<b>Liste der gesichteten systematischen Übersichten .....</b>	<b>142</b>
A6.1.1	Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn .....	142
<b>A6.2</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen .....</b>	<b>142</b>
A6.2.1	Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette sowie Studien zur diagnostischen Güte.....	142
A6.2.2	Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn .....	148
<b>A6.3</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen.....</b>	<b>152</b>
<b>A7</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>153</b>
<b>A7.1</b>	<b>Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....</b>	<b>153</b>
A7.1.1	Suchstrategien für vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette und Studien zur diagnostischen Güte .....	153
A7.1.2	Suchstrategien für vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn .	156
<b>A7.2</b>	<b>Suche in Studienregistern.....</b>	<b>159</b>
<b>A8</b>	<b>Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....</b>	<b>161</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte .....	12
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette) .....	38
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn) .....	40
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte) .....	42
Tabelle 5: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	50
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente .....	54
Tabelle 7: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente .....	54
Tabelle 8: Übersicht über Herstelleranfragen .....	55
Tabelle 9: In vom G-BA übermittelten Dokumenten identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente .....	57
Tabelle 10: In IQWiG-Produkten, öffentlich zugänglichen Herstellerunterlagen oder Beschlüssen des G-BA identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente .....	57
Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung .....	58
Tabelle 12: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse .....	59
Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn) .....	61
Tabelle 14: Charakterisierung der Interventionen in der eingeschlossenen Studie (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn) .....	62
Tabelle 15: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn) .....	62
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn) .....	63
Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn) .....	65
Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in der eingeschlossenen Studie (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn) .....	66
Tabelle 19: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn) .....	67
Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulation (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn) .....	68
Tabelle 21: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn) .....	69

Tabelle 22: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: kombinierter Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn) .....	70
Tabelle 23: Ergebnisse – kombinierter Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn) .....	71
Tabelle 24: Ergebnisse – Mortalität (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn) .....	72
Tabelle 25: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Erreichen motorischer Meilensteine (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn).....	74
Tabelle 26: Ergebnisse – Responder Erreichen motorischer Meilensteine HINE-2 (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn) .....	75
Tabelle 27: Ergebnisse – HINE-2 (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn) .....	76
Tabelle 28: Ergebnisse – dauerhafte Beatmung (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn) .....	80
Tabelle 29: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn) .....	81
Tabelle 30: Ergebnisse – schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn) .....	82
Tabelle 31: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: schwere unerwünschte Ereignisse (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn) .....	82
Tabelle 32: Ergebnisse – schwere unerwünschte Ereignisse (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn) .....	83
Tabelle 33: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn) .....	83
Tabelle 34: Ergebnisse – Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn) .....	84
Tabelle 35: Ergebnisse – (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn).....	85
Tabelle 36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte .....	87
Tabelle 37: Ein- / Ausschlusskriterien für Neugeborene in den Studien zur diagnostischen Güte .....	88
Tabelle 38: Indextest und Referenzstandard – Studien zur diagnostischen Güte .....	88
Tabelle 39: Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2 .....	89
Tabelle 40: Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit QUADAS 2 .....	89
Tabelle 41: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte .....	91
Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen .....	97

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion für die Suche nach vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette sowie nach Studien zur diagnostischen Güte .....	52
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion für die Suche nach vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn .....	53
Abbildung 3: Responder Erreichen des Maximalscores beim Einzelitem Drehen („dreht sich im Sitzen“) des HINE-2 (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn .....	77
Abbildung 4: Responder Erreichen des Maximalscores beim Einzelitem Krabbeln („krabbelt auf Händen und Knien“) des HINE-2 (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn.....	77
Abbildung 5: Responder Erreichen des Maximalscores beim Einzelitem Stehen („steht ohne Hilfe“) des HINE-2 (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn.....	78
Abbildung 6: Responder Erreichen des Maximalscores beim Einzelitem Gehen („geht selbstständig“) des HINE-2 (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn .....	78



## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
aRQ	Average relative Quantity (relative Durchschnittsmenge)
BSC	Best supportive Care
CHOP	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
Cq	Cycle of quantification (Quantifizierungszyklus)
ddPCR	Droplet digital Polymerase Chain Reaction (digitale Tröpfchen-Polymerase-Kettenreaktion)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FDA	U. S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HINE-2	Hammersmith Infant Neurological Examination – Subscale 2 (Hammersmith neurologische Untersuchung bei Säuglingen – Subskala 2)
HR	Hazard Ratio
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MD	Mittelwertdifferenz
MID	Minimal important Difference
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PPV	Positive predictive Value (positiver prädiktiver Wert)
qPCR	Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction (quantitative Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RT-PCR	Real-Time Polymerase Chain Reaction (Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion)
SD	Standardabweichung
SMA	spinale Muskelatrophie
SMN	Survival Motor Neuron
SMN1	Survival Motor Neuron 1
SMN2	Survival Motor Neuron 2
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
UE	unerwünschtes Ereignis
VOPT	Verification of only positive Testers

## 1 Hintergrund

Die 5q-assozierte spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Sie tritt selten auf; ihre Prävalenz wird mit 1–2:100 000 [1] bis zu 1:30 000 [2,3] angegeben, die Inzidenz für den SMA-Typ I mit 1:10 000 [1,2].

Für die Krankheit typisch ist der fortschreitende Untergang von motorischen Nervenzellen (Motoneuronen), der zu Muskelschwund und -schwäche führt.

Motoneuronen sind Nervenzellen, die spezifisch den Muskel stimulieren und so Muskelkontraktionen für willkürliche Bewegungen auslösen. Für das Fortbestehen dieser Nervenzellen ist das Survival-Motor-Neuron(SMN)-Protein unabdingbar. Für dieses SMN-Protein codiert das *SMN1*-Gen. Sind auf beiden Allelen des *SMN1*-Gens (homozygot) Deletionen zu finden, verursacht dies 5q-assozierte SMA [4,5]. Das benachbarte und sehr ähnliche Gen *SMN2* produziert ebenfalls funktionierendes SMN-Protein, allerdings in geringerer Menge als das Gen *SMN1*. In den meisten Fällen tritt die Erkrankung in dieser homozygoten Form auf. Etwa 5 % der Patientinnen und Patienten weisen dagegen eine andere Auffälligkeit auf (heterozygote Deletion und Punktmutation auf dem vorhandenen *SMN1*-Gen) [6-8].

Typische Symptome einer 5q-assozierten SMA sind Muskelschwäche, eine verzögerte motorische Entwicklung und je nach Typ teils schwerwiegende Einschränkungen der Lungenfunktion. In der Literatur werden 4 Typen unterschieden [9], die aber nicht trennscharf zu unterscheiden sind [10,11]. Die Typen unterscheiden sich in den Aspekten Symptombeginn und -schwere, erreichte motorische Meilensteine und Anzahl der *SMN2*-Kopien. So beginnt die Krankheit beim SMA-Typ I in den ersten Lebenswochen, die Kinder erlernen das freie Sitzen nicht. Ohne (supportive) Therapie versterben die Kinder meist bis zum Alter von 1 bis 2 Jahren [6,12,13]. Bei einem Krankheitsbeginn nach dem 6. Lebensmonat wird vom SMA-Typ II gesprochen. Hier wird eine höhere Lebenserwartung [6,12], teils von 10 bis 40 Jahren [13], beschrieben. Kinder mit dem SMA-Typ II können das freie Sitzen erlernen, nicht aber stehen und / oder gehen [12]. Bei Patientinnen und Patienten mit dem SMA-Typ III scheint die Lebenserwartung nicht eingeschränkt [13]. Die Patientinnen und Patienten erlernen das Laufen, verlieren diese Fähigkeit aber im Laufe ihres Lebens durch den progressiven Muskelschwund. Mildere Formen werden als SMA-Typ IV bezeichnet. Der SMA-Typ 0 bezeichnet den pränatalen Erkrankungsbeginn. Die Kinder bedürfen mit der Geburt einer Unterstützung der Atmung zum Überleben [6,11-14]. Der Zeitraum zwischen Symptombeginn und Diagnose beträgt durchschnittlich 3,6 Monate beim SMA-Typ I, 14,3 Monate beim SMA-Typ II und 43,6 Monate beim SMA-Typ III [15]. Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe (ICD-10) unterteilt dieses Krankheitsbild in eine infantile SMA und eine sonstige vererbte SMA [16]. Während die infantile dem SMA-Typ I entspricht, werden unter der sonstigen vererbten SMA die Typen II, III und IV mit jeweils späterem Krankheitsbeginn zusammengefasst.

Die medikamentöse Therapie der 5q-assozierten SMA umfasst die genterapeutische Einbringung des *SMN1*-Gens sowie die *SMN2*-Modifikation. Durch die *SMN2*-Genmodifikation soll der vom *SMN2*-Gen codierte, funktionelle SMN-Proteinanteil erhöht werden. Diesen Ansatz verfolgt das einzige derzeit in Deutschland seit 2017 für die Therapie der 5q-assozierten SMA zugelassene Arzneimittel Nusinersen. Nusinersen wird intrathekal durch eine Punktion des Nervenwasserraumes (Lumbalkanalpunktion) verabreicht [17,18]. Einen weiteren Ansatz stellen SMN-unabhängige Therapien dar (beispielsweise Neuroprotektoren). Valproinsäure bei Kindern und andere SMN-unabhängige Behandlungsstrategien werden derzeit erforscht (beispielsweise [19]). Im Mai 2019 wurde die Genersatztherapie AVXS-101 [20] von der U. S. Food and Drug Administration (FDA) in den USA für Kinder unter 2 Jahren zugelassen [21]. Auf europäischer Ebene ist hierzu bislang keine Zulassung erfolgt. Die multidisziplinäre Therapie umfasst rehabilitative, orthopädische und psychologische Maßnahmen, Maßnahmen zum Muskelerhalt sowie die Unterstützung der Atmung und der Ernährung.

Die 5q-assozierte SMA lässt sich präsymptomatisch über eine Blutprobe diagnostizieren: Dazu wird die homozygote *SMN1*-Gen-Deletion nachgewiesen. Zusätzlich wird die Anzahl der vorhandenen Kopien des *SMN2*-Gens, das im Zusammenhang mit dem Schweregrad der Erkrankung steht, bestimmt [11,22,23].

Zur SMA-Diagnostik kann auf Filterpapierkarten aufgetropftes getrocknetes Blut verwendet werden. Beim in Deutschland gemäß der Kinder-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) [24] durchgeführten erweiterten Neugeborenen screening wird in der 36. bis 72. Lebensstunde Venen- oder Fersenblut gewonnen, auf Filterpapierkarten aufgetropft und auf Zielerkrankungen untersucht. Die 5q-assozierte SMA gehört bisher nicht zu den Zielerkrankungen, die im Rahmen des erweiterten Neugeborenen screenings untersucht werden.

Ziel eines Neugeborenen screenings auf 5q-assozierte SMA ist die frühere Identifikation und Behandlung von betroffenen Kindern.

## **2 Fragestellung**

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Neugeborenen-screensings auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie (SMA). Dabei wird das Neugeborenen-screening auf 5q-assozierte SMA in Kombination mit einer Vorverlegung der Diagnose-stellung und Behandlung im Vergleich zu keinem 5q-assozierte-SMA-Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bewertet.

### 3 Methoden

In die Nutzenbewertung wurden vergleichende Studien der Screeningkette eingeschlossen. Für den Fall, dass solche Studien nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vorliegen sollten, war eine Bewertung von Interventionsstudien, die einen Vergleich eines früheren gegenüber einem späteren Therapiebeginn ermöglichen, sowie von Studien zur diagnostischen Güte als die einzelnen Bausteine der Screeningkette vorgesehen (Linked Evidence).

#### **Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette**

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Neugeborene. Die Prüflintervention bildete das Neugeborenen Screening auf 5q-assozierte SMA in Kombination mit einer Vorverlegung der Diagnosestellung und Behandlung. Als Vergleichsintervention galt keine Screeningstrategie.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben),
- Morbidität (zum Beispiel Entwicklungs- und Wachstumsstörungen wie das Erreichen motorischer Meilensteine, Krankenhausaufenthalte, durch 5q-assozierte SMA hervorgerufene Atemnot),
- (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse ([S]UEs),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes.

Es sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Sofern die auf RCTs basierende Datenlage zur Nutzenbewertung nicht ausreichte, sollten auch nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien und vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) eingeschlossen werden. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

#### **Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn**

Sofern keine vergleichende Interventionsstudie der Screeningkette identifiziert wurde, wurden in die Bewertung auch Interventionsstudien mit Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziierter SMA aufgenommen, die einen Vergleich eines früheren gegenüber einem späteren Therapiebeginn mit Nusinersen ermöglichten. Die Diagnosestellung bei Patientinnen und Patienten mit früherem Therapiebeginn musste auf die Screeningsituation bei Neugeborenen übertragbar sein. Für die zu prüfende Intervention wurden 2 verschiedene Zeitpunkte des Therapiebeginns berücksichtigt. Zum einen wurde (a) ein präsymptomatischer Behandlungsbeginn als zu prüfende Intervention berücksichtigt. Zum anderen wurde (b) ein früherer Therapiebeginn bei bereits vorliegender Symptomatik (im Folgenden: frühsymptomatisch) als zu prüfende Intervention herangezogen. Als Vergleichsintervention galt jeweils ein späterer Therapiebeginn bei vorliegender Symptomatik (im Folgenden: [spät]symptomatisch). Für die Untersuchung wurden die oben genannten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet. Es wurden RCTs in die

Nutzenbewertung eingeschlossen. Sofern zu einer Fragestellung keine RCTs vorlagen, wurden Studien mit niedrigerem Evidenzniveau (retrospektive vergleichende Studien) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

### **Studien zur diagnostischen Güte**

Sofern sich aus der Vorverlegung des Therapiebeginns eine positive Aussage zum Nutzen ergab (siehe Abschnitt „Informationsbeschaffung, Informationsbewertung und Synthese“), wurden im Rahmen des vorliegenden Berichts auch Studien zur diagnostischen Güte zur Nutzenbewertung herangezogen. In der Bewertung wurden Studien mit Neugeborenen eingeschlossen. Der Indextest war die Testung auf 5q-assozierte SMA unter Verwendung von Filterpapierkarten. Den Referenztest bildeten genetische Analysen. Bei unauffälligem Befund im Indextest konnte alternativ auch die Nachbeobachtung akzeptiert werden. Eingeschlossen wurden Studien, aus denen Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte im Hinblick auf die Entdeckung von 5q-assoziierter SMA ableitbar waren.

### **Informationsbeschaffung, Informationsbewertung und Synthese**

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Herstelleranfragen, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) übermittelte Dokumente, die G-BA-Website und IQWiG-Website, die Sichtung von Referenzlisten, aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 3 Personen unabhängig voneinander. Die Ergebnisse der Selektion wurden nach der Volltextbewertung zusammengefasst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnis-sicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und dieses jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Bei Studien zur diagnostischen Güte wurde neben dem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zudem die Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation überprüft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, sollten die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst werden.

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein

Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen. Eine positive Aussage zum Nutzen der Therapievorverlegung wurde in der vorliegenden Bewertung insofern spezifiziert und weit gefasst, als hierfür auch RCTs berücksichtigt wurden, die mittels Subgruppenanalysen den Vergleich eines früheren versus einen späteren Therapiebeginn ermöglichten. Eine positive Aussage zum Nutzen der Therapievorverlegung konnte sich hierbei durch eine statistisch signifikante Interaktion (Anhaltspunkt für Unterschiede der Effekte je nach Therapiebeginn) bei gleichzeitigem Vorliegen statistisch signifikanter Behandlungseffekte zugunsten der Intervention mindestens in der Gruppe mit früherem Therapiebeginn ergeben. Aussagen zum Nutzen auf Basis von Studien mit niedrigerer Evidenzstufe (retrospektive vergleichende Studien) waren nur möglich, wenn die vorliegenden Effekte so groß waren, dass sie sich nicht allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklären ließen (dramatischer Effekt). Der Nutzen des Screenings wurde durch die Gegenüberstellung der gesundheitsbezogenen Konsequenzen der möglichen Testergebnisse und ihrer Wahrscheinlichkeiten zusammen mit einer Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns abgeleitet (Linked-Evidence-Ansatz). Die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens des Screenings berücksichtigte auf diese Weise sowohl die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens eines früheren Therapiebeginns als auch bezüglich der diagnostischen Güte.



## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung**

Die Informationsbeschaffung identifizierte keine Studie zur Screeningkette als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Es wurden keine geplanten oder laufenden Studien zur Screeningkette identifiziert. Die letzte Suche nach Studien zur Screeningkette fand am 23.10.2019 statt.

Die Informationsbeschaffung identifizierte 1 Studie (14 Dokumente) mit Daten zum Vergleich eines früh- versus einen spätsymptomatischen Therapiebeginn als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Des Weiteren wurden für den Vergleich eines präsymptomatischen mit einem frühsymptomatischen Therapiebeginn Daten vom Hersteller zur Verfügung gestellt, die im Sinne von 1 retrospektiven vergleichenden Studie (1 Dokument) als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden. Weitere geplante oder laufende vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn wurden nicht identifiziert. Die letzte Suche nach vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn fand am 23.10.2019 statt.

Die Informationsbeschaffung identifizierte 4 Studien (7 Dokumente) zur diagnostischen Güte als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Es wurden 3 laufende Studien zur diagnostischen Güte identifiziert. Die letzte Suche nach Studien zur diagnostischen Güte fand am 23.10.2019 statt.

### **4.2 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette**

Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette konnten nicht identifiziert werden. Daher erfolgte eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette – zum einen anhand von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn (Abschnitt 4.3), zum anderen anhand von Studien zur diagnostischen Güte (Abschnitt 4.4).

### **4.3 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn**

Zum Vergleich eines früh- versus einen spätsymptomatischen Therapiebeginn konnte 1 RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Zum Vergleich eines präsymptomatischen versus einen frühsymptomatischen Therapiebeginn wurde 1 retrospektive vergleichende Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Beide werden im Folgenden dargestellt.

#### **4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

##### **4.3.1.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn**

Es wurde 1 Studie mit Daten zum Vergleich eines früh- versus einen spätsymptomatischen Therapiebeginn herangezogen (ENDEAR) [25]. Es handelt sich hierbei um 1 RCT zum Vergleich einer Nusinersenbehandlung versus eine Scheinbehandlung bei Kindern mit infantiler 5q-assoziierter SMA. Aus dieser konnten Daten zu dem Vergleich eines früh- versus einen spätsymptomatischen Therapiebeginn aus geplanten Subgruppenanalysen herangezogen

werden. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde dieser Vergleich im Sinne einer Vorverlegung des Therapiebeginns gedeutet. Zur Einbettung dieser Daten wird zunächst der Kontext der Studie dargestellt und werden anschließend die herangezogenen Subgruppen charakterisiert.

### **Die Studie ENDEAR**

Die Studie wurde multizentrisch mit insgesamt 31 Zentren in Nordamerika, Europa, Asien und Australien durchgeführt. Eingeschlossen wurden 122 Kinder mit einem frühen Krankheitsbeginn der 5q-assozierten SMA (2 *SMN2*-Genkopien), d. h. mit einem Alter bei Symptombeginn  $\leq 6$  Monate, und einem Alter bei Studieneinschluss  $\leq 7$  Monate. Die 122 Kinder mit infantiler SMA wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Nusinersen oder eine Scheinbehandlung stratifiziert nach der Krankheitsdauer ( $\leq 12$  oder  $> 12$  Wochen zwischen Alter des Kindes bei Symptombeginn und Alter bei Studieneinschluss) randomisiert. Für 1 Kind wurde die Einwilligung zur Teilnahme zurückgezogen, sodass 121 Kinder in die Intention-to-treat(ITT)-Analyse eingingen.

In der Nusinersengruppe erhielten die Kinder Nusinersen als intrathekale Bolusinjektion mit altersadjustierter Dosierung an den Studientagen 1, 15, 29, 64 (Aufsättigung) sowie 183 und 302 (Erhaltung). Die Kontrollgruppe erhielt stattdessen eine Scheinbehandlung in Form eines Nadelstichs am unteren Rücken (keine Lumbalpunktion) zu den entsprechenden Zeitpunkten. In beiden Behandlungsgruppen erhielten die Kinder nach Bedarf eine Behandlung nach Best supportive Care (BSC).

Insgesamt war eine 10-monatige Behandlungsdauer der Kinder geplant. Daran sollte sich eine 3-monatige Nachbeobachtung anschließen. Die Studie wurde jedoch nach einer geplanten Interimsanalyse vorzeitig beendet aufgrund eines Wirksamkeitsnachweises von Nusinersen. Die mittlere Beobachtungsdauer zum finalen Datenschnitt am 16.12.2016 betrug 40 (Minimum 1; Maximum 63) Wochen in der Nusinersengruppe und 27 (Minimum 3; Maximum 60) Wochen in der Scheinbehandlungsgruppe. Der Wirksamkeitsnachweis wurde durch positive Effekte der Nusinersentherapie für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine begründet, der unter anderem mittels der Hammersmith Infant Neurological Examination – Subscale 2 (HINE-2) erhoben und als Responderanalyse ausgewertet wurde. Dieser Endpunkt wurde nachträglich als primärer Endpunkt der Studie definiert. Die Begründung für diese Protokolländerung war, dass Phase-2-Daten darauf hindeuteten, dass eine funktionelle Antwort einen frühen Nachweis der Wirksamkeit liefern könne und somit eine frühere Interimsanalyse ermögliche [26]. Der ursprünglich primäre und final koprimäre Endpunkt war der kombinierte Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung. Dieser umfasste die Ereignisse Tod und dauerhafte Beatmung, die definiert war als Beatmung über  $\geq 16$  Stunden pro Tag durchgehend für  $> 21$  Tage bei Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheotomie. Die akuten reversiblen Ereignisse waren prädefiniert und jeder Fall wurde durch ein verblindetes, zentrales und unabhängiges Gremium (Endpoint Adjudication Committee) geprüft. Weitere patientenrelevante Endpunkte umfassten u. a. weitere Operationalisierungen zu den End-

punkten Erreichen motorischer Meilensteine, Entwicklungs- und Wachstumsstörungen, Krankenhausaufenthalte, SUEs, schwere UEs und Therapieabbrüche wegen UEs. Die Definition schwerer UEs umfasste Handlungsunfähigkeit einerseits sowie beträchtliche Beeinträchtigungen in den Alltagsaktivitäten andererseits [25].

Im Rahmen der Studie wurden präspezifizierte Subgruppenanalysen u. a. zur Krankheitsdauer ( $\leq 12$  oder  $> 12$  Wochen zwischen Alter bei Symptomeintritt und Alter bei Studieneinschluss) durchgeführt [25]. Diese konnten für den Vergleich eines früh- versus einen spätsymptomatischen Therapiebeginn herangezogen werden.

#### **Für die vorliegende Bewertung relevante Subgruppenanalyse aus der Studie ENDEAR**

Die Subgruppe mit einer Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen zwischen Symptombeginn und Studieneinschluss wurde für die Prüflintervention eines frühsymptomatischen Therapiebeginns herangezogen, die Subgruppe mit einer Krankheitsdauer  $> 12$  Wochen für die Vergleichsintervention eines spätsymptomatischen Therapiebeginns. Beim Hersteller wurden entsprechende Daten, z. B. zu den Patientencharakteristika, sowie Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für diese Subgruppen angefragt (siehe Abschnitt A3.1.1.3).

Die Subgruppe mit frühsymptomatischem Therapiebeginn umfasste insgesamt 52 Kinder (Nusinersen  $n = 34$  versus Scheinbehandlung  $n = 18$ ), die Subgruppe mit spätsymptomatischem Therapiebeginn 69 Kinder (Nusinersen  $n = 46$  versus Scheinbehandlung  $n = 23$ ). Während sich die Kinder hinsichtlich des Altersmedians bei Symptombeginn kaum unterschieden, lag das mittlere Alter bei der 1. Dosis in der Subgruppe frühsymptomatischer Therapiebeginn bei 16 (Spanne: 7 bis 34) Wochen in der Nusinersengruppe versus 19 (4 bis 33) Wochen in der Scheinbehandlungsgruppe. In der Subgruppe mit spätsymptomatischem Therapiebeginn lag das Alter bei 28 (18 bis 35) versus 30 (20 bis 37) Wochen.

#### **4.3.1.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn**

Es wurde 1 retrospektive vergleichende Studie mit Daten zum Vergleich eines prä- versus einen frühsymptomatischen Therapiebeginn mit Nusinersen herangezogen (Biogen 2019 [27]). Die Studie wurde vom Hersteller auf Anfrage erstellt (siehe Abschnitt A3.1.1.3) und zur Verfügung gestellt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde dieser Vergleich im Sinne einer Vorverlegung des Therapiebeginns gedeutet.

Die Interventionsgruppe mit präsymptomatischem Therapiebeginn der Studie Biogen 2019 basiert auf der Population der Studie NURTURE. Die Vergleichsgruppe mit frühsymptomatischem Therapiebeginn setzt sich zusammen aus Kindern der oben beschriebenen Studie ENDEAR. Letzteres Kollektiv ist somit Bestandteil beider betrachteten Vergleiche zur Therapievorverlegung in diesem Bericht.

Zur Einbettung der Ergebnisse der Studie Biogen 2019 wird im Folgenden zunächst die Studie NURTURE skizziert. Daran anschließend erfolgt eine detaillierte Beschreibung der Studie Biogen 2019.

## Die Studie NURTURE

Die Studie NURTURE ist eine laufende, offene, 1-armige Verlaufsbeobachtung zur präsymptomatischen Behandlung von SMA mit Nusinersen, die multizentrisch mit insgesamt 15 Zentren in 7 Ländern durchgeführt wird. Die Rekrutierung ist bereits abgeschlossen. Gemäß Studienprotokoll geplant und eingeschlossen wurden 25 Kinder mit genetischem Nachweis von 5q-assoziierter SMA, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch keine klinischen Symptome der Erkrankung aufwiesen und  $\leq 6$  Wochen alt waren. 15 Kinder hatten 2 *SMN2*-Kopien und 10 Kinder 3 *SMN2*-Kopien. Es handelt sich somit überwiegend um Kinder, deren natürlicher Verlauf (d. h. Krankheitsverlauf ohne Therapie) sehr wahrscheinlich in einem frühen Krankheitsbeginn münden würde (SMA-Typ I oder II).

Die Kinder erhielten an den Studientagen 1, 15, 29 und 64 jeweils 12 mg Nusinersen als intrathekale Bolusinjektion (Aufsättigung) und im Anschluss ab Studientag 183 erfolgt alle 4 Monate jeweils 1 Erhaltungsdosis über einen Zeitraum von insgesamt 5 Jahren. Daran anschließend ist eine Follow-up-Evaluation 3 Monate nach der letzten Dosis geplant. Eine adäquate supportive Therapie ist im Studienverlauf erlaubt. Der derzeit jüngste Datenschnitt vom 29.03.2019 umfasst alle 25 Kinder und das mediane Alter betrug etwa 34 Monate.

Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt Zeit bis Tod oder respiratorische Intervention, welche definiert ist als invasive oder nicht invasive Beatmung für  $\geq 6$  Stunden pro Tag durchgehend für  $\geq 7$  Tage oder Tracheotomie. Weitere patientenrelevante Endpunkte umfassen u. a. den kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung (und dessen Einzelkomponenten), verschiedene Operationalisierungen zu dem Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine, die Entwicklung einer klinisch manifesten SMA, Entwicklungs- und Wachstumsstörungen, Krankenhausaufenthalte aufgrund von respiratorischen Ereignissen, SUEs, schwere UEs und Therapieabbrüche wegen UEs. Die Definition schwerer UEs umfasste Handlungsunfähigkeit einerseits sowie beträchtliche Beeinträchtigungen in den Alltagsaktivitäten andererseits [28,29].

## Die Studie Biogen 2019

Wie angefragt, lieferte der Hersteller separate Auswertungen für 2 Zielpopulationen: 1.) Kinder mit 2 *SMN2*-Kopien und 2.) Kinder mit 3 *SMN2*-Kopien. Auf diese Weise wurde eine mögliche Strukturungleichheit bezüglich dieses Merkmals vermieden. Da die Fallzahlen der Kinder mit 3 *SMN2*-Kopien jedoch zu gering waren (6 Kinder mit prä- und 5 Kinder mit frühsymptomatischem Therapiebeginn), um auf dieser Basis verlässliche Aussagen zum Nutzen (oder Schaden) treffen zu können, wurde auf eine Darstellung dieser Daten im Bericht verzichtet (siehe dafür Anhang der Stellungnahme Biogen zum Vorbericht [27]). Im Folgenden wird unter der Studie Biogen 2019 somit ausschließlich der Vergleich für die Kinder mit 2 *SMN2*-Kopien beschrieben.

In die herangezogene Studie Biogen 2019 gingen die Daten von 49 Kindern mit jeweils 2 *SMN2*-Kopien ein. 15 Kinder wurden präsymptomatisch im Rahmen der 1-armigen Studie

NURTURE mit Nusinersen behandelt. 34 Kinder wurden frühsymptomatisch im Rahmen der Studie ENDEAR mit Nusinersen behandelt (siehe oben).

Der zugrunde liegenden Fragestellung immanent, unterschieden sich die Vergleichskollektive im Hinblick auf das Vorliegen bzw. Nichtvorliegen von Symptomen bei Studienbeginn. Des Weiteren wiesen die Kollektive entsprechend den Einschlusskriterien der zugrunde liegenden Studien NURTURE und ENDEAR bei Studieneinschluss ein unterschiedliches Alter auf. Kinder mit präsymptomatischem Therapiebeginn waren bei Studieneinschluss im Mittel 14 Wochen jünger und wurden im Mittel 15 Wochen früher behandelt als Kinder mit frühsymptomatischem Therapiebeginn.

Um die Ergebnisse beider Teilkollektive angemessen miteinander vergleichen zu können, wurden die Daten nicht zu Nachbeobachtungszeitpunkten ab Studienbeginn angefragt, sondern zeitlich am Lebensalter der Kinder verankert (z. B. „Lebensalter 1 Jahr“).

Die Therapieregimes der beiden Studienarme wurden als ausreichend vergleichbar eingeschätzt.

Es wurden Daten zu den Endpunkten Gesamtüberleben, dauerhafte Beatmung, SUEs, schwere UEs, Therapieabbrüche wegen UEs, Rückenschmerzen (als SUE und schweres UE) sowie das Erreichen motorischer Meilensteine übermittelt und dargestellt.

#### **4.3.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte**

Aus 2 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte										
	Mortalität / Morbidity	Mortalität	Morbidity						LQ		
	Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung	Gesamtüberleben	Krankheitsspezifisches Überleben	Erreichen motorischer Meilensteine	Entwicklungs- und Wachstumsstörungen	Krankenhaus- aufenthalte	Atemnot	Dauerhafte Beatmung	Schwerwiegende respiratorische Ereignisse	(Schwerwiegende) UEs	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
<b>Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn</b>											
ENDEAR	● <sup>a</sup>	● <sup>b</sup>	-	● <sup>c</sup>	○ <sup>d</sup>	○ <sup>e</sup>	- <sup>f</sup>	● <sup>g</sup>	○ <sup>h</sup>	● <sup>i</sup>	-
<b>Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn</b>											
Biogen 2019	- <sup>j</sup>	●	-	●	- <sup>j</sup>	- <sup>j</sup>	- <sup>j</sup>	●	- <sup>j</sup>	●	-
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Daten wurden berichtet und waren verwertbar.</li> <li>○ Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.</li> <li>- Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben). / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.</li> </ul> <p>a: kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Zeit bis Tod und dauerhafte Beatmung, die definiert war als Beatmung über <math>\geq 16</math> Stunden pro Tag durchgehend für <math>&gt; 21</math> Tage bei Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheotomie</p> <p>b: Dieser Endpunkt wird als Teilkomponente des kombinierten Endpunkts Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung berücksichtigt und dargestellt. Die Daten für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer wurden (teilweise) nicht öffentlichen Unterlagen entnommen.</p> <p>c: Die Daten für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer wurden (teilweise) nicht öffentlichen Unterlagen entnommen. Für die berichtsrelevanten Subgruppen lagen Ergebnisse zu den Instrumenten CHOP und HINE-2 in Form von Responderanalysen sowie der Veränderung der Scores im Vergleich zu Baseline und Ergebnisse des Interaktionstests vor. Ergebnisse zum HINE-2 in Form von Responderanalysen wurden berücksichtigt und dargestellt.</p> <p>d: Berichtet wurde der Endpunkt in Form der Operationalisierungen HINE-1 und HINE-3. Es waren keine verwertbaren Daten für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer verfügbar.</p> <p>e: Für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer lagen lediglich p-Werte zum Interaktionstest vor. Die Ergebnisse waren auch aufgrund der fehlenden patientenbasierten Auswertung nicht interpretierbar und wurden daher nicht herangezogen.</p> <p>f: Atemnot wurde im Rahmen der Studie als UE (Preferred Term) erfasst. Für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer lagen keine Daten vor.</p> <p>g: Dieser Endpunkt wird als Teilkomponente des kombinierten Endpunkts Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung berücksichtigt und dargestellt. Die Daten für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer wurden (teilweise) nicht öffentlichen Unterlagen entnommen.</p> <p>h: Der Endpunkt umfasst alle UEs, die während des Studienzeitraums in die Systemorganklasse (SOC) der Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums als primäre SOC oder sekundäre SOC und als schwerwiegend eingestuft wurden. Seltene Ereignisse in den SOC's Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Untersuchungen wurden (falls vorhanden) nicht berücksichtigt. Für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer lagen lediglich p-Werte zum Interaktionstest vor. Die Ergebnisse waren auch aufgrund der fehlenden patientenbasierten Auswertung nicht interpretierbar und wurden daher nicht herangezogen.</p> <p>i: Hierunter fallen SUEs, schwere UEs sowie Abbrüche wegen UEs. Die Daten für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer wurden (teilweise) nicht öffentlichen Unterlagen entnommen.</p> <p>j: Ergebnisse zum Endpunkt nicht angefragt</p> <p>CHOP: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; HINE-1: HINE – Subscale 1; HINE-2: HINE – Subscale 2; HINE-3: HINE – Subscale 3; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>											

### **4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

#### **4.3.3.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn**

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung, zum Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine sowie zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs und Therapieabbrüche wegen UEs wurde als hoch bewertet. Dies lag daran, dass keine Angaben zur Verteilung der Begleitbehandlung in den Subgruppen vorlagen. Da in der Studie jedoch eine Begleitbehandlung nach BSC erfolgte und verfügbare Angaben zur Gesamtpopulation auch vielfältige Begleitbehandlungen dokumentieren, wären zur Einschätzung eines möglichen Kointerventionsbias entsprechende Angaben für die Subgruppen erforderlich gewesen. Damit wurde die qualitative Ergebnissicherheit für alle Endpunkte als mäßig bewertet.

#### **4.3.3.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn**

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als hoch einzustufen. Auch das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wurde daher für alle berichteten Endpunkte als hoch und die qualitative Ergebnissicherheit für alle Endpunkte damit als sehr gering bewertet.

### **4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

#### **4.3.4.1 Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung**

##### **4.3.4.1.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn**

Für den kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung lagen aus der Studie ENDEAR Ergebnisse zu den berichtsrelevanten Subgruppen vor. Der Interaktionstest zeigte eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen früh- versus spätsymptomatischen Therapiebeginn (Krankheitsdauer  $\leq 12$  /  $> 12$  Wochen) bei Kindern mit infantiler SMA ( $p = 0,008$ ). Der Effekt zugunsten von Nusinersen beim frühsymptomatischen Therapiebeginn (HR: 0,16; 95 %-KI: [0,06; 0,44];  $p < 0,001$ ) war dabei statistisch signifikant im Gegensatz zum nicht statistisch signifikanten Unterschied beim spätsymptomatischen Therapiebeginn (HR: 0,82; 95 %-KI: [0,43; 1,54];  $p = 0,533$ ).

Für die Einzelkomponenten zeigte sich die gleiche Effektrichtung, wobei für die Einzelkomponente Zeit bis dauerhafte Beatmung ebenfalls eine statistisch signifikante Interaktion vorlag ( $p = 0,040$ ). Das hier von der Studiengruppe verwendete Modell zur Berechnung des HR unterscheidet sich allerdings zwischen dieser Einzelkomponente und dem kombinierten Endpunkt (HR basierend auf Cox-Regression bzw. a priori geplante Cox-Regression adjustiert für die Krankheitsdauer zum Rekrutierungszeitpunkt). Für die Einzelkomponente Zeit bis Tod war die Interaktion nicht statistisch signifikant, die Effektschätzer in den Subgruppen zeigen ein mit dem der Gesamtgruppe vergleichbares Bild.

Insgesamt ergibt sich somit für den kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung ein Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte in Bezug auf den Therapiebeginn bei symptomatischen Kindern mit infantiler SMA, wobei der Effekt bei einem frühsymptomatischen Therapiebeginn statistisch signifikant war zugunsten von Nusinersen.

#### **4.3.4.1.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn**

Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung wurden beim Hersteller nicht angefragt. Ergebnisse zu diesem Endpunkt lagen für die Studie Biogen 2019 folglich nicht vor.

Aufgrund der geringen Ereigniszahlen bei den Einzelkomponenten (siehe Abschnitte 4.3.4.2.2 und 4.3.4.8.2) ist für den kombinierten Endpunkt nicht mit einem dramatischen Effekt zu rechnen, welcher wegen der sehr geringen qualitativen Ergebnissicherheit der Studie für eine Nutzensaussage erforderlich wäre.

#### **4.3.4.2 Ergebnisse zum Gesamtüberleben**

##### **4.3.4.2.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen verwertbare Ergebnisse aus der Studie ENDEAR für die berichtsrelevanten Subgruppen vor. Dieser Endpunkt wird als Teilkomponente des kombinierten Endpunkts Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung berücksichtigt und dargestellt (siehe Abschnitte 4.3.4.1).

##### **4.3.4.2.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen aus der Studie Biogen 2019 Daten zur Anzahl von Todesfällen vor.

Im Lebensalter von 1 Jahr leben alle 15 Kinder der Interventionsgruppe mit präsymptomatischem Therapiebeginn. In der Vergleichsgruppe mit frühsymptomatischem Therapiebeginn sind bis zu diesem Zeitpunkt 3 Kinder (9 %) verstorben.

Dieser numerische Unterschied im Gesamtüberleben war jedoch nicht statistisch signifikant. Die Kriterien eines dramatischen Effekts waren nicht erfüllt (siehe Allgemeine Methoden 5.0 [30]). Auf Basis dessen ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden eines präsymptomatischen gegenüber einem frühsymptomatischen Therapiebeginn.

#### **4.3.4.3 Ergebnisse zum krankheitsspezifischen Überleben**

##### **4.3.4.3.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn**

Zum Endpunkt krankheitsspezifisches Überleben lagen keine Ergebnisse für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer vor.



#### **4.3.4.3.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn**

Zum Endpunkt krankheitsspezifisches Überleben erfolgte beim Hersteller keine Anfrage, da aus den zugrunde liegenden Studien ENDEAR und NURTURE keine entsprechenden Ergebnisse zu erwarten waren.

#### **4.3.4.4 Ergebnisse zum Erreichen motorischer Meilensteine**

##### **4.3.4.4.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn**

Zu dem Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine lagen aus der Studie ENDEAR für die berichtsrelevanten Subgruppen Ergebnisse zu den Instrumenten HINE-2 (als primärem Endpunkt der Studie) und CHOP (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) INTEND in unterschiedlichen Operationalisierungen vor. Die Instrumente wurden bislang beide nicht abschließend validiert. Darüber hinaus gibt es keine validierte Minimal important Difference (MID) für die Instrumente. Dennoch wird der HINE-2 in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. Angesichts der Seltenheit der Erkrankung und der Verfügbarkeit von Ergebnissen der einzelnen Items, die jeweils alleinstehend als patientenrelevant erachtet werden und zur Interpretation der Responder des Gesamtscores beitragen können, wird der HINE-2 in Form von Responderanalysen für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine herangezogen. Von einer Darstellung des CHOP INTEND wird darüber hinaus abgesehen, da es sich um eine andere Operationalisierung desselben Endpunkts handelt. Die Ergebnisse weisen in dieselbe Richtung wie die des HINE-2.

Ergebnisse zum HINE-2 in Form von Responderanalysen zum Gesamtscore wurden für die berichtsrelevanten Subgruppen auf Basis des ITT-Sets herangezogen. Des Weiteren wurden Ergebnisse zu Responderanalysen für die erfassten einzelnen Items des HINE-2 dargestellt. Diese lagen allerdings nur auf Basis des Efficacy Sets vor (Patientinnen und Patienten mit einer Nachbeobachtung bis mindestens Studientag 183). Die Definition der Gesamtscore-Responder basierte auf 7 von 8 einzelnen Meilensteinkategorien des HINE-2, die jeweils anhand von Skalen von 3 bis 5 möglichen Entwicklungsstufen gemessen werden. Das bewusste Greifen wurde von der Studiengruppe aus den Responderanalysen ausgeschlossen, da dieser motorische Meilenstein auch von Kindern mit SMA ohne Behandlung zu großen Teilen erreicht werden kann. Als Gesamtscore-Responder wurden Kinder gewertet, die die folgenden Kriterien erfüllten: (1)  $\geq 1$ -Punkt-Verbesserung in den Kategorien Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Robben / Krabbeln, Stehen oder Laufen oder  $\geq 2$ -Punkt-Verbesserung in der Kategorie Strampeln und / oder Erreichen des Maximalscores in der Kategorie Strampeln, (2) mehr Kategorien mit einer Verbesserung als Kategorien mit einer Verschlechterung. Verstorbene Kinder sowie Studienabbrecher wurden dabei als Non-Responder gewertet. Responder bei den einzelnen Items waren analog zu den Einzelteilen beim Gesamtscore definiert.

Für die HINE-2-Responder zum Gesamtscore zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen früh- versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ( $p = 0,003$ ), wobei Kinder mehr von einem frühsymptomatischen als von einem spätsymptomatischen Therapiebeginn profitieren. Innerhalb der Subgruppen zeigte sich jeweils ein

statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Nusinersen (frühsymptomatischer Therapiebeginn: RD: 0,71; 95 %-KI: [0,55; 0,86];  $p < 0,001$ ; spätsymptomatischer Therapiebeginn: RD: 0,37; 95 %-KI: [0,23; 0,51];  $p < 0,00$ ). In der Gruppe der Kinder mit einer Scheinbehandlung gab es jeweils keine Responder.

Anhand der Ergebnisse zu den einzelnen Items des HINE-2 ist erkennbar, dass sich mit Ausnahme 1 Kindes mit Scheinbehandlung ausschließlich bei Kindern mit einer Nusinersenbehandlung Verbesserungen in Form von Respondern bei einzelnen motorischen Meilensteinen zeigten. Des Weiteren zeigten sich numerisch über alle Items hinweg mehr Responder in der Subgruppe mit frühsymptomatischem Therapiebeginn als in der Subgruppe mit spätsymptomatischem Therapiebeginn. Anhand zusätzlicher Daten im Studienbericht ist erkennbar, dass sich diese Unterschiede nicht durch ungleiche Voraussetzungen in Bezug auf den Entwicklungsstand zu Studienbeginn erklären lassen; denn zu Studienbeginn hatte der Entwicklungsprozess bei den verschiedenen motorischen Meilensteinen im Gesamtkollektiv mit wenigen Ausnahmen noch nicht eingesetzt. Insgesamt stützen diese Daten das statistisch signifikante Ergebnis des Interaktionstests der Responderanalyse zum Gesamtscore.

Auf Basis dieser Ergebnisse wird für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine ein Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte in Bezug auf den Therapiebeginn bei symptomatischen Kindern mit infantiler SMA abgeleitet, wobei der Effekt bei einem frühsymptomatischen Therapiebeginn größer ist als bei einem spätsymptomatischen Therapiebeginn.

#### **4.3.4.4.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn**

Für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine lagen aus der Studie Biogen 2019 verwertbare Daten zu dem Instrument HINE-2 wie folgt vor: 1.) in Form einer Veränderung des Gesamtscores vom Zeitpunkt des Studienbeginns zum Lebensalter von 1 Jahr und 2.) in Form von Abbildungen zum Erreichen des höchsten Levels der 4 Einzelitems „Sitzen: dreht sich im Sitzen“, „Krabbeln: krabbelt auf Händen und Knien“, „Stehen: steht ohne Hilfe“ und „Gehen: geht selbstständig“. Die Änderung des HINE-2-Gesamtscores basierte auf allen 8 Meilensteinkategorien des HINE-2 (und unterscheidet sich dahin gehend von den im vorausgehenden Abschnitt dargestellten Responderanalysen zum HINE-2, in denen nur 7 der 8 Einzelitems berücksichtigt wurden).

In der Interventionsgruppe mit präsymptomatischem Therapiebeginn lag der Wert des HINE-2-Gesamtscores zu Studienbeginn durchschnittlich bei 2,67 Punkten (Standardabweichung [SD] 1,59) und in der Vergleichsgruppe mit frühsymptomatischem Therapiebeginn bei 1,15 Punkten (SD 1,10). Bereits zu diesem Zeitpunkt unterschieden sich die Werte beider Gruppen statistisch signifikant (Mittelwertdifferenz [MD]: 1,52; 95 %-KI: [0,58; 2,46];  $p = 0,003$ ). Einerseits wäre zu erwarten gewesen, dass die Kinder mit frühsymptomatischem Therapiebeginn zu Studienbeginn höhere Werte hätten aufweisen müssen, da sie zu diesem Zeitpunkt ca. 3 Monate älter waren als die Kinder mit präsymptomatischem Therapiebeginn. Andererseits lässt sich der niedrigere Wert bei diesen Kindern mit der bereits vorliegenden Symptomatik erklären, die möglicherweise schon zu einem Rückschritt der motorischen Entwicklung

aufgrund des bereits eingesetzten Untergangs beziehungsweise einer Nichtentwicklung der motorischen Nervenzellen geführt haben könnte. Im Lebensalter von 1 Jahr ist der Mittelwert der Interventionsgruppe mit präsymptomatischem Therapiebeginn auf 19,67 Punkte gestiegen (SD 4,15). In der Vergleichsgruppe mit frühsymptomatischem Therapiebeginn hat ein Anstieg auf einen Mittelwert von 5,86 Punkten (SD 3,16) stattgefunden. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen im Lebensalter von 1 Jahr fällt damit größer aus (MD: 13,81; 95 %-KI: [11,01; 16,61];  $p < 0,001$ ) als der Unterschied zwischen beiden Gruppen zu Studienbeginn.

Die Veränderungen im HINE-2-Gesamtscore vom Zeitpunkt des Studienbeginns zum Lebensalter von 1 Jahr unterscheiden sich sehr deutlich zwischen den Gruppen zugunsten des präsymptomatischen im Vergleich zum frühsymptomatischen Therapiebeginn (Hedges'  $g$ : 3,62; 95 %-KI: [2,38; 4,86]). Die untere Konfidenzgrenze ist mehr als 10-mal so groß wie die übliche Schwelle von 0,2, die im Rahmen der klinischen Relevanzbewertung verwendet wird (siehe Allgemeine Methoden 5.0 [30]). Dieser Unterschied wird als groß genug eingeschätzt, als dass er nicht allein durch die Einwirkung von Störgrößen zu erklären ist.

Anhand der grafisch dargestellten Ergebnisse zum Erreichen des höchsten Levels der Einzelitems ist erkennbar, dass in der Vergleichsgruppe mit frühsymptomatischem Therapiebeginn mit Ausnahme 1 Kindes, das mit 15 Monaten das höchste Level beim Einzelitem „Sitzen“ erreicht, keines der Kinder 1 oder mehrere dieser 4 Meilensteine erreicht. In der Gruppe mit präsymptomatischem Therapiebeginn hingegen erreichen je nach Einzelitem nahezu alle (Sitzen), die Mehrheit (Krabbeln und Stehen) beziehungsweise einige (Gehen) das höchste Level der Meilensteine. Die unterschiedlich lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer und dadurch ein unterschiedliches Alter der Gruppen beim letzten Follow-up erklären einen Teil des Unterschieds. Es bleibt aber ein deutlicher Unterschied bestehen, wenn nur diejenigen Kinder betrachtet werden, für die der Responsewert bis zum Lebensalter von etwa 13 Monaten vorliegt. Bei diesem Zeitpunkt handelt es sich um das im Mittel letzte Follow-up der Vergleichsgruppe mit frühsymptomatischem Therapiebeginn. Während zu diesem Zeitpunkt kein Kind der Gruppe mit frühsymptomatischem Therapiebeginn einen Meilenstein erreicht, kann sich ungefähr die Hälfte der Kinder mit präsymptomatischem Therapiebeginn zu diesem Zeitpunkt im Sitzen drehen, ein Drittel der Kinder krabbelt auf Händen und Füßen und 1 Kind kann bereits ohne Hilfe stehen.

Insgesamt stützen diese Daten das Ergebnis zu den Veränderungen im HINE-2-Gesamtscore. In der Gesamtschau zeigt sich ein dramatischer Effekt, auf Basis dessen für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen eines präsymptomatischen gegenüber einem frühsymptomatischen Therapiebeginn abgeleitet wird.

#### **4.3.4.5 Ergebnisse zu Entwicklungs- und Wachstumsstörungen**

##### **4.3.4.5.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn**

Neben dem Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine wurden in der Studie ENDEAR weitere Entwicklungs- und Wachstumsstörungen mittels HINE (Subskalen 1 und 3) erhoben.

Für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer lagen keine verwertbaren Daten vor.

#### **4.3.4.5.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn**

Ergebnisse zum Endpunkt Entwicklungs- und Wachstumsstörungen wurden beim Hersteller nicht angefragt. Ergebnisse zu diesem Endpunkt lagen folglich nicht vor.

#### **4.3.4.6 Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten**

##### **4.3.4.6.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn**

Für den Endpunkt Krankenhausaufenthalte lagen für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer keine verwertbaren Daten aus der Studie ENDEAR vor (siehe Details in Abschnitt A3.3.2.6).

##### **4.3.4.6.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn**

Ergebnisse zum Endpunkt Krankenhausaufenthalte wurden beim Hersteller nicht angefragt. Ergebnisse zu diesem Endpunkt lagen folglich nicht vor.

#### **4.3.4.7 Ergebnisse zu Atemnot**

##### **4.3.4.7.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn**

Der Endpunkt Atemnot wurde im Rahmen der Studie ENDEAR in Form von UEs erfasst. Für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer lagen keine Daten vor.

##### **4.3.4.7.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn**

Der Endpunkt Atemnot wurde im Rahmen der Studien ENDEAR und NURTURE, die Biogen 2019 zugrunde liegen, in Form von UEs erfasst. Er wurde beim Hersteller nicht gesondert angefragt. Ergebnisse zu diesem Endpunkt lagen folglich nicht vor.

#### **4.3.4.8 Ergebnisse zur dauerhaften Beatmung**

##### **4.3.4.8.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn**

Der Endpunkt Beatmung wurde in der Studie ENDEAR in unterschiedlichen Operationalisierungen erfasst. Im Rahmen der vorliegenden Bewertung wurden Ergebnisse zur dauerhaften Beatmung berücksichtigt, die als Teilkomponente des kombinierten Endpunkts Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung herangezogen wurden (vgl. Abschnitte 4.3.4.1).

##### **4.3.4.8.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn**

Für den Endpunkt dauerhafte Beatmung lagen aus der Studie Biogen 2019 verwertbare Daten zur Anzahl von Kindern mit Ereignissen vor.

Im Lebensalter von 1 Jahr benötigte kein Kind (0 %) der Interventionsgruppe mit präsymptomatischem Therapiebeginn eine dauerhafte Beatmung. In der Vergleichsgruppe mit

frühsymptomatischem Therapiebeginn wurden zu diesem Zeitpunkt 2 Kinder (6 %) dauerhaft beatmet.

Dieser Unterschied in der dauerhaften Beatmung war nicht statistisch signifikant. Die Kriterien eines dramatischen Effekts waren nicht erfüllt (siehe Allgemeine Methoden 5.0 [30]). Auf Basis dessen ergibt sich für den Endpunkt dauerhafte Beatmung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden eines präsymptomatischen gegenüber einem frühsymptomatischen Therapiebeginn.

#### **4.3.4.9 Ergebnisse zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen**

##### **4.3.4.9.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn**

Der Endpunkt schwerwiegende respiratorische Ereignisse wurde in der Studie ENDEAR erfasst, jedoch lagen für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt A3.3.2.9).

##### **4.3.4.9.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn**

Ergebnisse zum Endpunkt schwerwiegende respiratorische Ereignisse wurden beim Hersteller nicht angefragt. Ergebnisse zu SUEs werden davon ungeachtet im folgenden Abschnitt dargestellt.

#### **4.3.4.10 Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen**

##### **4.3.4.10.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn**

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Therapieabbrüche wegen UEs wurden zusätzliche Daten aus der Studie ENDEAR vom Hersteller für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer übermittelt. Der Interaktionstest zeigte bei keinem der 3 Endpunkte eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen früh- versus spätsymptomatischen Therapiebeginn (Krankheitsdauer  $\leq 12$  /  $> 12$  Wochen) bei Kindern mit infantiler SMA.

In beiden Subgruppen war die Anzahl der Kinder mit Ereignissen in der Nusinersengruppe jeweils geringer als in der Gruppe der Scheinbehandlung, wobei der Effekt in der Subgruppe mit frühsymptomatischem Therapiebeginn für die Endpunkte schwere UEs und Therapieabbrüche wegen UEs statistisch signifikant war (siehe auch Kapitel 5).

Daten zu einzelnen (S)UEs lagen für die berichtsrelevanten Subgruppen nicht vor.

Insgesamt ergibt sich für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Therapieabbrüche wegen UEs kein Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte in Bezug auf den Therapiebeginn bei symptomatischen Kindern mit infantiler SMA.

##### **4.3.4.10.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn**

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs, Therapieabbrüche wegen UEs und Rückenschmerzen (als SUE und schweres UE) lagen verwertbare Ergebnisse für die Studie Biogen 2019 vor.

Nummerisch war die Anzahl der Kinder mit Ereignissen in der Vergleichsgruppe mit fröhsymptomatischem Therapiebeginn bei allen 4 Endpunkten höher als in der Interventionsgruppe mit präsymptomatischem Therapiebeginn. Bei SUEs und schweren UEs waren die Unterschiede statistisch signifikant zugunsten der Gruppe mit präsymptomatischem Therapiebeginn. Diese beobachteten Unterschiede werden als nicht groß genug eingeschätzt, als dass sie jeweils nicht allein durch die Einwirkung von Störgrößen zu erklären sein könnten. Auf Basis dessen ergibt sich für die Endpunkte SUEs, schwere UEs, Therapieabbrüche wegen UEs und Rückenschmerzen (als SUE und schweres UE) kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden eines präsymptomatischen gegenüber einem fröhsymptomatischen Therapiebeginn.

#### **4.3.4.11 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Kindes**

##### **4.3.4.11.1 Fröhsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn**

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes wurde in der eingeschlossenen Studie nicht erhoben.

##### **4.3.4.11.2 Präsymptomatischer versus fröhsymptomatischen Therapiebeginn**

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes erfolgte beim Hersteller keine Anfrage, da dieser Endpunkt in der Studie ENDEAR, die Biogen 2019 unter anderem zugrunde liegt, nicht erhoben wurde und somit keine Daten für das Teilkollektiv mit fröhsymptomatischem Therapiebeginn verfügbar waren. Ergebnisse zu diesem Endpunkt lagen folglich nicht vor.

#### **4.4 Studien zur diagnostischen Güte**

##### **4.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Es wurden 4 Studien zur diagnostischen Güte eingeschlossen. Bei allen handelt es sich um prospektive diagnostische Kohortenstudien im Verification-of-only-positive-Testers(VOPT)-Design, in denen für testnegative Befunde keine systematische Nachbeobachtung bzw. kein Referenztest beschrieben werden.

In der prospektiven diagnostischen Kohortenstudie Chien 2017 [14] werden die Ergebnisse eines Neugeborenen screening-Programms in Taiwan beschrieben. Im Zeitraum November 2014 bis September 2016 wurde in 1 Screeningzentrum Filterkartenblut von 120 267 Neugeborenen in einer konsekutiven Serie untersucht. Mittels Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) sollte das Fehlen von *SMN1* nachgewiesen werden. Dafür wurde ein Grenzwert von  $SMN1 \Delta Rn < 1$  für testpositive Befunde festgesetzt. Bei unzureichender Desoxyribonukleinsäure(DNA)-Qualität wurde der Test wiederholt. Bei einem positiven Testergebnis wurde dasselbe Probenmaterial mit einer nachgeschalteten digitalen Tröpfchen-Polymerase-Kettenreaktion (ddPCR) untersucht zwecks Absicherung und Bestimmung der Anzahl der *SMN2*-Kopien. Auf Basis dieses 2-stufigen Screeningtests wurden abschließend positive Befunde

ermittelt. Abschließend testpositive Befunde wurden dann mittels multiplexer ligations-abhängiger Sondenamplifikation (MLPA) aus frischem Vollblut im Hinblick auf eine homozygote *SMN1*-Exon-7-Deletion untersucht und die jeweilige Anzahl von *SMN2*-Kopien bestimmt.

Bei der Studie Czibere/Vill 2019 [31,32] handelt es sich um ein laufendes Neugeborenencreening-Programm in Deutschland. Für den vorliegenden Bericht wird diese Studie als Studie zur diagnostischen Güte herangezogen. Im Rahmen dieses Programms wird seit Januar 2018 in den Bundesländern Bayern und Nordrhein-Westfalen Filterkartenblut von Neugeborenen im Hinblick auf einen Nachweis einer homozygoten Deletion des Exons 7 von *SMN1* untersucht. Gemäß den Autorinnen und Autoren werden circa 80 % aller Neugeborenen in Bayern und circa 40 % aller Neugeborenen in Nordrhein-Westfalen mit diesem Programm erfasst [32]. Bis zum Zeitpunkt der Publikation Czibere 2019 waren dies 213 279 Neugeborene und bis zum Zeitpunkt der Publikation Vill 2019 241 270. Da es sich den Autorinnen und Autoren zufolge bei Letztgenannten um vorläufige Ergebnisse handelt und der Publikation zudem keine Angaben zur genetischen Überprüfung dieser vorläufigen Ergebnisse zu entnehmen sind, werden im vorliegenden Bericht die Daten zu den 213 279 Neugeborenen mit verifizierten Screeningtestergebnissen der Testpositiven aus Czibere 2019 herangezogen. Die Bestimmung der homozygoten *SMN1* Exon 7 Deletion erfolgte mittels quantitativer Polymerase-Kettenreaktion (qPCR). Die *SMN1*-Genkopie wurde als vorhanden angesehen, wenn ein Produkt vor dem PCR-Zyklus 36 (Quantifizierungszyklus-Wert, Cq-Wert < 36) nachgewiesen wurde, während für die Amplifikation der internen Kontrolle ein Cq-Wert < 34 festgelegt wurde. Wenn nur bei der Kontrolle ein Produkt nachgewiesen wurde, wurde das Testergebnis als positiv angesehen, d. h., beim Neugeborenen lag wahrscheinlich eine homozygote Deletion des *SMN1* Exons 7 vor. In diesem Fall sowie bei invalidem Testergebnis (d. h. bei fehlendem Produkt sowohl für die Probe als auch die Kontrolle) wurde ein neues Stück Filterkartenblut ausgestanzt und erneut getestet. Abschließend testpositive Befunde wurden dann mittels MLPA aus frischem Vollblut in einem unabhängigen Labor im Hinblick auf homozygote *SMN1* Exon 7 Deletion untersucht und die jeweilige Anzahl an *SMN2*-Kopien mit doppelter Testung bestimmt.

In der Publikation zu der prospektiven diagnostischen Kohortenstudie Kariyawasam 2019 [33] werden Ergebnisse aus einem Neugeborenencreening-Programm in Australien berichtet. Im Zeitraum August 2018 bis Juli 2019 wurde dieses flächendeckend im Bundesstaat New South Wales sowie im Australien Capital Territory durchgeführt. Insgesamt wurde das Filterkartenblut von 103 903 Neugeborenen untersucht. Mittels RT-PCR sollte das Fehlen von *SMN1* nachgewiesen werden, wobei der Publikation keine Angaben zum verwendeten, vorab validierten Grenzwert zu entnehmen sind. Bei einem positiven Testergebnis wurde ein neues Stück Filterkartenblut ausgestanzt und mit einer nachgeschalteten ddPCR zwecks Absicherung untersucht. Zudem wurde in diesem Schritt anhand der 1. und 2. Probe die Anzahl der *SMN2*-Kopien bestimmt. Als testpositiv wurden ausschließlich Neugeborene mit < 4 *SMN2*-Kopien definiert. Individuen mit  $\geq 4$  *SMN2*-Kopien wurden als testnegativ beschrieben und wurden

nicht gemeldet. In dieser Studie liegt somit eine enger gefasste Zielerkrankungsdefinition vor als in den 3 anderen eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte. Auf Basis des beschriebenen 2-stufigen Screeningtests wurden abschließend positive Befunde ermittelt, welche daran anschließend mittels genetischen Nachweises aus frischem Vollblut untersucht wurden.

In der prospektiven diagnostischen Kohortenstudie Kraszewski 2018 [34] werden Ergebnisse aus einem Neugeborenen-Screening-Programm im New York State berichtet. Dazu wurde Filterkartenblut von 3826 Neugeborenen im Zeitraum Januar 2016 bis Januar 2017 im Hinblick auf einen Nachweis einer homozygoten Deletion des Exons 7 von *SMN1* untersucht. Mittels qPCR wurde die relative Durchschnittsmenge der *SMN1*-Exon-7-Kopien (Average relative Quantity, aRQ) bestimmt. Neugeborene, deren Proben eine  $aRQ \geq 0,8$  aufwiesen, wurden als testnegativ eingestuft. Bei Proben mit einer  $aRQ < 0,8$  und Proben, die den Qualitätsanforderungen nicht genügten, wurde ein neues Stück Filterkartenblut ausgestanzt und erneut getestet. Abschließend testpositive Befunde ( $RQ = 0$ ) wurden klinisch untersucht und das Screeningergebnis sowie das Vorhandensein von 2 *SMN2*-Kopien in einem externen Labor bestätigt.

#### 4.4.2 Vorhandene bewertungsrelevante Zielgrößen

Für die Beurteilung geeigneter diagnostischer Testverfahren wurden 4 Studien zur diagnostischen Güte im VOPT-Design betrachtet (Chien 2017, Czibere/Vill 2019, Kariyawasam 2019, Kraszewski 2018). Dieses Studiendesign erlaubt allein eine Berechnung des PPV. Nur in dem Fall, dass keine falsch-positiven Ereignisse auftreten, sind darüber hinaus Aussagen zur Spezifität möglich.

#### 4.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit

Das Verzerrungspotenzial der Studien Chien 2017, Czibere/Vill 2019 und Kariyawasam 2019 zur diagnostischen Güte wurde jeweils als niedrig eingestuft. Ebenso wurden die Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studien als gering bewertet.

Die Studie Kraszewski 2018 wurde als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet, da sowohl bei der Patientenselektion als auch beim Indextest Unklarheiten bestehen. Zum einen erfolgte der Studieneinschluss von Kindern Englisch oder Spanisch sprechender Mütter ausschließlich wochentags. Daher bleibt unklar, ob die Neugeborenen konsekutiv eingeschlossen wurden und ob inadäquate Studienausschlüsse vermieden wurden. Zum anderen wurden Teile des Indextests manuell durchgeführt. Diese manuelle Durchführung führte ebenfalls zu einer Einschätzung als unklar im Hinblick auf die Übertragbarkeit des Indextests. In einer zusammenfassenden Einschätzung wurden die Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie Kraszewski 2018 dennoch als gering bewertet.

#### 4.4.4 Ergebnisse zu den Zielgrößen

In der Studie Chien 2017 wurde zur Auswertung der Filterkartenblutproben ein 2-stufiges Verfahren angewendet. In einem 1. Schritt wurden mittels RT-PCR 15 Neugeborene positiv



getestet. In einem 2. Schritt wurde dasselbe Probenmaterial dieser 15 Neugeborenen mit einer nachgeschalteten ddPCR untersucht. Während diese bei 8 Neugeborenen zu einem abschließend negativen Befund führte, blieb es bei 7 Neugeborenen bei einem positiven Testergebnis. Mittels dieses 2-stufigen Verfahrens traten keine falsch-positiven Ergebnisse auf, das heißt, sowohl PPV als auch Spezifität liegen bei 100 % (PPV 100; 95 %-KI: [64,6; 100]). In der laufenden Studie Czibere/Vill 2019, in der die Auswertung der Filterkartenblutproben mittels qPCR erfolgte, wurden zu einem Datenschnitt nach eineinhalb Jahren ebenfalls keine falsch-positiven Befunde berichtet, das heißt, sowohl PPV als auch Spezifität liegen bei 100 % (PPV 100; 95 %-KI: [88,6; 100]). Insgesamt wurden in dieser Studie bislang 30 Neugeborene mit 5q-assoziierter SMA identifiziert. In der Studie Kraszewski 2018, in der die Auswertung ebenfalls mittels qPCR erfolgte, wurden keine falsch-positiven Befunde berichtet. Das heißt, auch in dieser Studie liegen sowohl PPV als auch Spezifität bei 100 % (PPV 100; 95 %-KI: [20,7; 100] bei 1 positiv getesteten Neugeborenen).

In der Studie Kariyawasam 2019 wurde eine enger gefasste Zielerkrankungsdefinition zugrunde gelegt als in den anderen Studien, da mit dem Indextest nur Neugeborene mit  $< 4$  *SMN2*-Kopien als testpositiv klassifiziert wurden. Zum Einsatz kam ein sehr ähnliches 2-stufiges Verfahren wie in der Studie Chien 2017. 10 Neugeborene wurden sowohl im 1. Schritt mittels RT-PCR als auch im 2. Schritt mittels nachgeschalteter ddPCR positiv getestet. Eines dieser Kinder erwies sich im Referenztest als falsch-positiv (PPV 90; 95 %-KI: [59,6; 98,2]).

Die Berechnung eines gepoolten Effekts ist aufgrund der unterschiedlichen Indextests sowie der unterschiedlichen Definition der Zielerkrankung nicht sinnvoll.

Unklar bleibt, wie viele erkrankte Kinder nicht gefunden werden. Aufgrund der geringen Prävalenz ist davon auszugehen, dass der überwiegende Anteil negativer Testergebnisse im Indextest richtig ist. Insgesamt deuten die Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte darauf hin, dass die untersuchten Testverfahren für ein Screening bei Neugeborenen auf 5q-assozierte SMA geeignet sind.

#### **4.5 Zusammenfassung der Beleglage**

**Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette** konnten nicht identifiziert werden.

Zu dem Vergleich eines **früh- versus einen spätsymptomatischen Therapiebeginn** lagen Daten vor. Für den kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung sowie für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine zeigt sich jeweils ein Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte in Bezug auf den Therapiebeginn bei symptomatischen Kindern. Bezüglich beider Endpunkte profitieren Kinder mehr von einem frühsymptomatischen als von einem spätsymptomatischen Therapiebeginn. Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Therapieabbrüche wegen UEs ergibt sich kein Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte in Bezug auf den Therapiebeginn bei symptomatischen Kindern mit infantiler SMA. Für andere Endpunkte lagen keine oder keine verwertbaren Daten vor.

Zu dem Vergleich eines **prä- versus einen frühsymptomatischen Therapiebeginn** lagen Daten vor. Es zeigt sich ein dramatischer Unterschied für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine und somit ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen eines präsymptomatischen Therapiebeginns im Vergleich zu einem frühsymptomatischen Therapiebeginn. Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des präsymptomatischen Therapiebeginns. Diese beobachteten Unterschiede werden als nicht groß genug eingeschätzt, als dass sie jeweils nicht allein durch die Einwirkung von Störgrößen zu erklären sein könnten. Es ergibt sich somit jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden des präsymptomatischen im Vergleich zu einem frühsymptomatischen Therapiebeginn. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, dauerhafte Beatmung sowie Therapieabbrüche wegen UEs und Rückenschmerzen (als SUE und schweres UE) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Kriterien eines dramatischen Effekts sind nicht erfüllt. Es ergibt sich somit jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen oder Schaden des präsymptomatischen im Vergleich zu einem frühsymptomatischen Therapiebeginn. Für andere Endpunkte lagen keine verwertbaren Daten vor.

Die Ergebnisse der **Studien zur diagnostischen Güte** deuten darauf hin, dass die untersuchten Testverfahren für ein Screening bei Neugeborenen auf 5q-assozierte SMA geeignet sind. Daten zur Anzahl falsch-negativer Ergebnisse liegen nicht vor.

Insgesamt wird anhand der Zusammenführung der verfügbaren Ergebnisse zum Therapiebeginn sowie zur diagnostischen Güte mittels Linked-Evidence-Ansatz ein Hinweis für einen Nutzen des Neugeborenencreenings auf 5q-assozierte SMA im Vergleich zu keinem Neugeborenencreening abgeleitet.

## 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

### Datenlage zur Vorverlegung des Therapiebeginns

#### *Früh- versus spät-symptomatischen Therapiebeginn mit Nusinersen*

Es lag ausschließlich 1 kleine RCT mit potenziell hochverzerrten Ergebnissen zur Bewertung eines früh- versus einen spät-symptomatischen Therapiebeginn mit dem einzigen bislang in Deutschland zugelassenen Arzneimittel Nusinersen für Kinder mit einem Krankheitsbeginn im Neugeborenenalter (< 7 Monaten) vor. Die Studie beleuchtet demnach ausschließlich einen Teil der an 5q-assoziierter SMA erkrankten Kinder, nämlich die mit der infantilen Form der SMA (auch: SMA-Typ I). Durch den vorzeitigen Abbruch der Studie liegen zudem lediglich Daten zu einer begrenzten Beobachtungsdauer (Median: < 10 Monate) vor, Langzeitergebnisse beispielsweise zu unerwünschten Wirkungen bleiben demnach offen.

Die Ergebnisse der Studie ENDEAR lassen darauf schließen, dass bei Kindern mit der infantilen Form der 5q-assozierten SMA ein Therapiebeginn mit Nusinersen innerhalb von 12 Wochen nach Symptomeintritt im Vergleich zu einem späteren Therapiebeginn vorteilhaft ist im Hinblick auf das Risiko, zu versterben oder dauerhaft beatmet werden zu müssen, sowie im Hinblick auf das Erreichen motorischer Meilensteine.

Daten zu (S)UEs konnten aus dem veröffentlichten Modul 4 des Dossiers [26] zur Nutzenbewertung des G-BA zum Wirkstoff Nusinersen [35] sowie aus ergänzenden Unterlagen des Herstellers für die berichtsrelevanten Subgruppen (früh- versus spät-symptomatischen Therapiebeginn) zu den Endpunkten SUEs, Therapieabbrüche aufgrund von UEs und schweren UEs herangezogen werden. Für alle 3 Endpunkte zeigte sich keine statistisch signifikante Interaktion, womit anzunehmen ist, dass Unterschiede zwischen einem früh- und einem spät-symptomatischen Therapiebeginn hinsichtlich dieser Endpunkte – wenn überhaupt welche vorhanden sind – nicht wesentlich sind. Diese Ergebnisse sind mangels Beschreibung der einzelnen aufgetretenen (S)UEs eingeschränkt interpretierbar. Es bleibt unklar, welche (S)UEs bei Kindern mit einem früh- versus einen spät-symptomatischen Therapiebeginn häufiger oder seltener vorkamen. Anhand der Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie können jedoch folgende Informationen dazu abgeleitet werden: Im Studienbericht wird kein SUE als durch die Studienmedikation bedingt klassifiziert [25]. Einige wenige (nicht als schwerwiegend klassifizierte) UEs wurden mit der Art der Applikation (Lumbalpunktion) assoziiert, z. B. Übelkeit und postprozedurale Schwellung [25,36]. Schwerwiegende respiratorische Ereignisse kamen in beiden Behandlungsgruppen bei allen ausgewerteten Kindern vor [26], jedoch bestehen Unklarheiten bezüglich der Auswertung und Operationalisierung dieses Endpunkts (siehe auch [35]). Das Auftreten schwerer UEs unterschied sich statistisch signifikant zugunsten von Nusinersen (n = 45 [56 %] versus Scheinbehandlung n = 33 [80 %]; OR: 0,31; 95 %-KI: [0,13; 0,76]; p < 0,010 [26]). Durch die höhere Anzahl von Todesfällen in der Scheinbehandlungsgruppe war die Beobachtungs- und somit auch die Expositionsdauer der Kinder in der Nusinersengruppe tendenziell länger, was die Ergebnisse zugunsten der Nusinersentherapie unterstreicht. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die beobachteten Ereignisse nicht ausschließlich als Nebenwirkungen der Therapie einzustufen sind, sondern

sich weitgehend durch Symptome oder das Fortschreiten der Grunderkrankung erklären lassen. Selbst wenn sich bei einzelnen UEs nachteilige Effekte zeigen würden, könnte im vorliegenden Fall eines schwerkranken Patientenkollektivs davon ausgegangen werden, dass die gezeigten Vorteile des früheren Therapiebeginns hinsichtlich des kombinierten Endpunkts Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung sowie hinsichtlich des Endpunkts Erreichen motorischer Meilensteine dadurch nicht gänzlich aufgewogen werden würden. Einschränkend ist zu allen vorgenannten Punkten anzumerken, dass die verfügbaren Ergebnisse auf einem stark limitierten Beobachtungszeitraum beruhen, der mögliche Langzeitschäden nicht abdeckt, sodass hierüber Unklarheit besteht. Hieran schließt sich an, dass es keine Langzeitdaten zur Verträglichkeit des Arzneimittels gibt und dazu, ob langfristig möglicherweise immunologische Abwehrreaktionen auftreten können [37]. Langfristig könnte insbesondere auch die Art der Anwendung – die wiederholte intrathekale Injektion (Lumbalpunktion) – zu (S)UEs führen. In der Studie CHERISH an älteren Kleinkindern mit 5q-assoziierter SMA wurde im Zusammenhang mit der Lumbalpunktion z. B. das postpunktionelle Syndrom als Nebenwirkung beobachtet [26]. Mit der laufenden Beobachtungsstudie SHINE [38] könnte ein Teil dieser Fragen in einigen Jahren beantwortet werden. In dieser Studie werden Langzeitdaten zu Patientinnen und Patienten erfasst, die in der Interventionsgruppe der eingeschlossenen Studie ENDEAR sowie weiterer Studien wie CHERISH [39-42] oder EMBRACE [43,44] mit Nusinersen behandelt wurden.

Es bleiben auch viele weitere Fragen unbeantwortet. Bislang ist beispielsweise ungeklärt, wie lange die Behandlung fortgesetzt werden sollte. Die Verabreichung bei Patientinnen und Patienten mit Skoliose [23] oder Spondylodese [45] gestaltet sich zudem häufig schwierig und bedarf häufig einer Steuerung mithilfe bildgebender Verfahren mit Kontrastmittel, Anästhesie und meist auch einer stationären Überwachung [46,47]. Auch werden mögliche Auswirkungen der mit der intrathekalen Verabreichung einhergehenden wiederholten Anästhesien auf die Hirnentwicklung von Kleinkindern diskutiert [48-50]. Ferner steigt bei einer Steuerung der Lumbalpunktionen mittels radiologischer Verfahren das Krebsrisiko [45,51,52].

### ***Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn mit Nusinersen***

Um die Frage zu beantworten, ob eine Therapievorverlegung von der symptomatischen auf die präsymptomatische Situation nützt, lag ausschließlich 1 kleine retrospektive vergleichende Studie vor, die der Hersteller auf Anfrage zur Verfügung gestellt hat. Diese Studie umfasst ausschließlich Kinder mit 2 *SMN2*-Kopien (Daten zu Kindern mit 3 *SMN2*-Kopien konnten aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht zur vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen werden). Sie beleuchtet demnach ausschließlich den Teil der Kinder mit der schwersten Verlaufsform einer 5q-assozierten SMA, nämlich diejenigen, bei denen bereits eine infantile SMA diagnostiziert wurde (Vergleichsgruppe mit frühsymptomatischem Therapiebeginn), beziehungsweise diejenigen, die ohne Therapie höchstwahrscheinlich eine infantile SMA entwickeln würden (Interventionsgruppe mit präsymptomatischem Therapiebeginn). Ergebnisse lagen lediglich zum Lebensalter von 1 Jahr vor, Langzeitergebnisse beispielsweise zu unerwünschten Wirkungen bleiben demnach offen.

Die Ergebnisse der Studie Biogen 2019 lassen darauf schließen, dass Kinder mit diagnostizierter 5q-assoziierter SMA, 2 *SMN2*-Kopien und damit einer wahrscheinlichen Prognose für eine infantile SMA am meisten von einer Nusinersentherapie profitieren, wenn diese bereits präsymptomatisch begonnen wird. Die Vorteile zeigten sich insbesondere im Hinblick auf das Erreichen motorischer Meilensteine und ließen sich nicht allein durch Verzerrung erklären (dramatischer Effekt).

Die vom Hersteller zur Verfügung gestellten Ergebnisse zu Kindern mit 3 *SMN2*-Kopien weisen in dieselbe Richtung wie die Ergebnisse der Kinder mit 2 *SMN2*-Kopien [27] und unterstützen somit die gezeigten Vorteile des präsymptomatischen Therapiebeginns.

Wären für die Vergleichsgruppe der Studie Biogen 2019 nicht nur die frühsymptomatisch, sondern alle symptomatisch behandelten Kinder aus der Studie ENDEAR berücksichtigt worden, ist davon auszugehen, dass die beobachteten Vorteile des präsymptomatischen Therapiebeginns noch größer ausgefallen wären.

### ***Zusammenfassende Einordnung der Daten zum Therapiebeginn***

In der Gesamtschau ist den in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossenen Daten zur Therapie im Sinne einer „Dosis-Wirkungs-Beziehung“ eine „Zeitpunkt-Wirkungs-Beziehung“ zu entnehmen, der zufolge bessere Therapieergebnisse erzielt werden, je früher die Therapie eingesetzt wird.

### **Datenlage zur diagnostischen Güte**

Die 4 eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte weisen ein VOPT-Design auf, sodass unklar bleibt, wie viele Kinder durch die diagnostische Testung auf 5q-assozierte SMA nicht gefunden werden. Grundsätzlich deuten die Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte aber darauf hin, dass die untersuchten Testverfahren für ein Screening bei Neugeborenen auf 5q-assozierte SMA geeignet sind.

Mit den untersuchten Testverfahren können heterozygote Träger identifiziert werden. Heterozygote Träger erkranken nicht an einer SMA. Die Erhebung von Informationen zum Trägerstatus im Rahmen einer Reihenuntersuchung ist nach § 16 Gendiagnostikgesetz problematisch, denn nach der Gesetzesbegründung soll ein Screening im Hinblick auf Anlageträger für rezessive Erkrankungen in Deutschland nicht zulässig sein [53]. Sofern die Einführung eines Neugeborenen screenings auf SMA in Deutschland erwogen wird, muss dies Beachtung finden.

### **Konsequenzen der Ergebnisse für ein Neugeborenen screening**

#### ***Patientinnen und Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn***

Die für die Fragestellung des vorliegenden Berichts identifizierte Evidenz zeigt auf, dass Kinder mit diagnostizierter 5q-assoziierter SMA und prognostizierter oder bestätigter infantiler Form von einem Neugeborenen screening profitieren würden. Zu Patientinnen und Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn konnten keine relevanten Therapiestudien identifiziert

werden, sodass unklar bleibt, ob auch für sie ein Neugeborenencreening von Nutzen wäre. Im Rahmen eines solchen Screenings werden grundsätzlich jedoch alle SMA-Typen identifiziert (mit Ausnahme derjenigen mit heterozygoter Deletion und Punktmutation auf dem vorhandenen *SMN1*-Gen, was ca. 5 % der Patientinnen und Patienten betrifft). Die frühe Diagnose von später (erst nach Jahren) auftretender SMA hat ethische Implikationen, denn die Vorhersage, in welchem Alter die SMA bei Patientinnen und Patienten mit zum Beispiel  $\geq 4$  *SMN2*-Kopien ausbricht, ist weniger sicher als bei der infantilen SMA [14]. In den eingeschlossenen Diagnosestudien wurden unterschiedliche Herangehensweisen für den Umgang mit diesen Patientinnen und Patienten gewählt. In Chien 2017 hat die Studiengruppe versucht, Patientinnen und Patienten mit später auftretender SMA (beziehungsweise deren Eltern) nicht zu beunruhigen. Sie wurden gebeten, sich nur beim Auftreten von Symptomen zu melden. In ihrer Publikation fordert die Studiengruppe einen kritischen Umgang bezüglich des Abwägens des möglichen Nutzens und der möglichen psychologischen Schäden eines Neugeborenencreenings für Patientinnen und Patienten mit  $\geq 4$  *SMN2*-Kopien ([14], siehe auch [54]). Auch die Autorinnen und Autoren der Studie Kraszewski 2018 adressieren dieses Teilkollektiv [34]. Sie fordern mehr Daten, um herauszufinden, ob Patientinnen und Patienten mit  $\geq 4$  *SMN2*-Kopien bereits im Neugeborenenalter behandelt werden sollten und wie häufig dies geschehen sollte. Im deutschen Neugeborenencreeningprojekt (Czibere/Vill 2019 [31,32]) wurde eine Behandlungsstrategie gewählt, die auf aktuellen Empfehlungen einer amerikanischen Arbeitsgruppe um Glascock basiert [55]. Diese sieht eine Überwachung der Kinder mit  $\geq 4$  *SMN2*-Kopien mittels konservativer Behandlungsstrategie (Beobachten) vor. Auf diese Weise wurden bei einem betroffenen Säugling im Alter von 8 Monaten erste klinische Symptome erkannt und es wurde unmittelbar eine Behandlung initiiert. Dieser Fall bestätigt, dass die Vorhersage, in welchem Alter die SMA bei Patientinnen und Patienten mit  $\geq 4$  *SMN2*-Kopien ausbricht, weniger sicher ist als bei Patientinnen und Patienten mit  $< 4$  *SMN2*-Kopien. Mit dem im australischen Neugeborenencreeningprogramm nach Kariyawasam 2019 [33] angewendeten Vorgehen wäre dieser Säugling nicht identifiziert worden. Denn dort wurde die Zielerkrankungsdefinition für den Screeningtest enger gefasst, um Patientinnen und Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn explizit gar nicht zu identifizieren. Nur diejenigen Säuglinge, die  $< 4$  *SMN2*-Kopien aufwiesen, wurden als testpositiv definiert. Individuen mit  $\geq 4$  *SMN2*-Kopien wurden als testnegativ beschrieben und wurden nicht gemeldet.

Säuglinge, die über ein Neugeborenencreening mit  $\geq 4$  *SMN2*-Kopien identifiziert werden, haben nicht zwangsläufig einen späten SMA-Krankheitsbeginn. Für diejenigen Patientinnen und Patienten mit tatsächlich spätem SMA-Krankheitsbeginn bleibt derzeit unklar, ob sie von einem Neugeborenencreening profitieren würden. Eine Übertragbarkeit der identifizierten Daten zum Therapiebeginn bei Kindern mit diagnostizierter 5q-assoziierter SMA und prognostizierter oder bestätigter infantiler Form ist nicht ohne Weiteres auf Patientinnen und Patienten mit spätem SMA-Krankheitsbeginn möglich (siehe auch [55]). Ein adäquater Umgang mit diesen Kindern und ihren Familien – einschließlich der Erwägung einer selbstbestimmten Entscheidung über den Erhalt dieser Information – ist bei Einführung eines Neugeborenencreenings dringend zu berücksichtigen.

### **Zentrale Therapiestudien ohne Berichtsrelevanz**

Neben der eingeschlossenen Studie ENDEAR ist als weitere zentrale Studie CHERISH zu nennen [39-42], in der Nusinersen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit später auftretender 5q-assoziierter SMA zum Einsatz kam. In dieser multizentrischen RCT wurden 126 symptomatische Kinder auf eine Behandlung mit Nusinersen oder einer Sham-Injektion randomisiert. Einschlusskriterien waren unter anderem ein Symptombeginn im Alter von  $\geq 6$  Monaten sowie ein Alter bei Studieneinschluss zwischen 2 und 12 Jahren. Das mediane Alter der Patientinnen und Patienten in der Nusinersengruppe bei Studieneinschluss liegt bei 4 Jahren und in der Scheinbehandlungsgruppe bei 3 Jahren. Erste Symptome zeigten sich in der Nusinersengruppe in einem mittleren Alter von 10 Monaten und in der Scheinbehandlungsgruppe von 11 Monaten. Die Krankheitsdauer (Alter bei Studieneinschluss abzüglich Alter bei Symptombeginn) betrug im Median 39 Monate (Nusinersengruppe) beziehungsweise 30 Monate (Scheinbehandlungsgruppe). Das Zeitfenster zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn betrug etwa 30 Monate (Nusinersengruppe) beziehungsweise 18 Monate (Scheinbehandlungsgruppe). Dies entspricht nicht der aktuellen Versorgungssituation in Deutschland, da seit der Zulassung von Nusinersen mit der Therapie heutzutage in der Regel direkt nach der Diagnosestellung begonnen wird. Aus diesem Grund wurde die Studie als nicht relevant ausgeschlossen. Zudem bietet diese Studie keinen Bezug zum Neugeborenencreening. Sie hätte nicht zur Klärung der Frage beitragen können, wann bei Kindern mit später auftretender SMA, die im Rahmen eines Neugeborenencreenings identifiziert wurden, idealerweise mit der Therapie begonnen werden sollte – beispielsweise direkt nach der Geburt, beim Auftreten erster Symptome oder kurz vorher, sofern der Symptombeginn ausreichend sicher geschätzt werden kann.

Des Weiteren ist die Studie EMBRACE zum Einsatz von Nusinersen bei Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziierter SMA zu nennen [43,44,56]. In dieser wurden 21 Kinder auf eine Behandlung mit Nusinersen oder einer Sham-Injektion randomisiert, die weder für einen Einschluss in die Studie ENDEAR noch für einen Einschluss in die Studie CHERISH geeignet waren. Die Studie wurde vor Kurzem abgeschlossen. Eine Vollpublikation liegt nicht vor, im Studienregistereintrag werden jedoch erste Ergebnisse berichtet [56]. Auch diese Studie wurde als nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung eingestuft. Die Frage eines früheren versus einen späteren Therapiebeginn war nicht Gegenstand dieser Studie und hätte gegebenenfalls anhand von Subgruppenanalysen beantwortet werden können. Allerdings war die Anzahl der Kinder pro Behandlungsgruppe (Nusinersen  $n = 14$ , Sham-Injektion  $n = 7$ ) zu gering, um Subgruppenanalysen gemäß der Berichtsfragestellung (früherer versus späterer Therapiebeginn) durchzuführen.

### **Neue Therapieansätze in der Entwicklung**

Neben dem seit 2017 in Deutschland zugelassenen Arzneimittel Nusinersen gibt es weitere Therapieansätze zur Behandlung der SMA, die sich derzeit noch in der Entwicklung befinden (siehe Kapitel 1). Nennenswert sind 2 Therapieansätze, die derzeit im Zulassungsverfahren (Prime-Status) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) bewertet werden. Hier handelt es sich zum einen um ein orales Arzneimittel (Risdiplam), zum anderen um eine

Genersatztherapie (AVXS-101), die in den USA im Mai 2019 von der FDA für Kinder unter 2 Jahren zugelassen wurde [20,21]. Nachdem erste Studienergebnisse zu AVXS-101 darauf hindeuten, dass bei Kindern mit infantiler SMA ein früherer Behandlungsbeginn bezogen auf das Kindesalter zu einer besseren Entwicklung motorischer Meilensteine beitragen könnte, betonen Autorinnen und Autoren die Relevanz eines Neugeborenencreenings, um Kinder mit SMA frühzeitiger behandeln zu können [57]. Inwiefern Ergebnisse zu diesen Therapien zukünftig zur vorliegenden Nutzenbewertung beitragen können, kann derzeit jedoch nicht bewertet werden, da es zunächst einer Zulassung der Therapie in Deutschland bedarf. Möglicherweise könnten für die Beantwortung der Frage des Nutzens eines Neugeborenencreenings auf 5q-assozierte SMA jedoch zukünftig auch vergleichende Interventionsstudien (der Screeningkette) zu anderen Therapien als Nusinersen infrage kommen.

### **Laufendes Pilotprojekt zum Neugeborenencreening auf SMA in Deutschland**

Seit Januar 2018 läuft in Bayern ein Pilotprojekt zum Neugeborenencreening auf Cystinose und SMA [31,32,58]. Bei diesem Pilotprojekt handelt es sich um eine Studie, die als 1-armige Interventionsstudie der Screeningkette betrachtet werden kann. Neugeborene, bei denen im Rahmen des Screenings eine SMA diagnostiziert wird, werden standardisiert in Abhängigkeit der *SMN2*-Kopienzahl entweder unmittelbar mit Nusinersen behandelt ( $\leq 3$  *SMN2*-Kopien) oder standardisiert beobachtet, um zeitnah bei Auftreten von Symptomen die Therapie beginnen zu können ( $\geq 4$  *SMN2*-Kopien). Aufgrund des 1-armigen Designs erfüllt die Studie nicht die Anforderungen, um als vergleichende Interventionsstudie der Screeningkette eingeschlossen zu werden. Im Sinne einer prospektiven diagnostischen Kohortenstudie entspricht sie jedoch den Einschlusskriterien von Studien zur diagnostischen Güte, sodass sie zu deren Bewertung herangezogen wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Hinsichtlich der Ergebnisse dieser frühestmöglichen Behandlung der bislang im Screeningprojekt identifizierten Kinder handelt es sich in der Publikation Vill 2019 [32] um erste vorläufige Ergebnisse mit sehr kurzer Nachbeobachtungsdauer. Zur Beantwortung der Frage nach einem präsymptomatischen gegenüber einem späteren Therapiebeginn können diese mangels Vergleichsintervention nicht herangezogen werden. Dasselbe trifft zu auf Ergebnisse, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Verfügung gestellt wurden (siehe [59]). Diese Daten bieten Einblick in die patientenindividuellen Krankheitsverläufe und das Erreichen motorischer Meilensteine der bislang identifizierten Kinder mit 2, 3 oder 4 *SMN2*-Kopien. Es wurde vonseiten der Studiengruppe mitgeteilt, dass geplant ist, die im Rahmen dieses Neugeborenencreening-Programms detektierten Kinder mit einer Kohorte von Kindern zu vergleichen, die nach Symptombeginn erfasst wurden und im Register SMARtCARE dokumentiert werden (siehe A4.3). Ein solcher Vergleich könnte im Sinne einer retrospektiven vergleichenden Interventionsstudie der Screeningkette grundsätzlich weitere Erkenntnisse zur vorliegenden Nutzenbewertung liefern, sofern die Kriterien zum Einschluss von ebendiesen Studien erfüllt wären (siehe Kapitel 3 sowie ausführlich Abschnitt A2.1).

### **Publication Bias**

Die vorliegenden Informationen deuten nicht auf einen Publication Bias hin.



## 6 Fazit

Zum Vergleich eines Neugeborenen Screenings auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie (SMA) versus kein Neugeborenen Screening lagen keine vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette vor. Daher wurden Interventionsstudien, die einen Vergleich eines früheren mit einem späteren Therapiebeginn ermöglichen, sowie Studien zur diagnostischen Güte herangezogen, die mittels Linked-Evidence-Ansatz zusammengeführt wurden.

Für den **Vergleich eines früh- versus einen spätsymptomatischen Therapiebeginn** konnte 1 kleine randomisierte kontrollierte Studie mit kurzer Beobachtungsdauer herangezogen werden, die eine medikamentöse Therapie im Vergleich zu einer Scheinbehandlung bei Kindern mit infantiler 5q-assoziierter SMA untersuchte. Anhand von Subgruppenanalysen zeigten sich für den kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung sowie für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine Effektunterschiede zwischen Kindern mit frühsymptomatischem Therapiebeginn (Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen) und Kindern mit späterem Therapiebeginn (Krankheitsdauer  $> 12$  Wochen). Bezüglich beider Endpunkte profitieren Kinder mehr von einem frühsymptomatischen als von einem spätsymptomatischen Therapiebeginn. Zu den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zeigten sich jeweils keine Effektunterschiede zwischen den Subgruppen. Für andere Endpunkte lagen keine verwertbaren Daten vor.

Zum **Vergleich eines prä- versus einen frühsymptomatischen Therapiebeginn** wurde 1 kleine, vom Hersteller auf Anfrage zur Verfügung gestellte, retrospektive vergleichende Studie eingeschlossen. Es konnten Daten zu Kindern mit diagnostizierter 5q-assoziierter SMA und 2 *SMN2*-Kopien (d. h. prognostizierter oder bestätigter infantiler SMA) herangezogen werden. Für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine zeigten sich große Effekte zugunsten des präsymptomatischen im Vergleich zum frühsymptomatischen Therapiebeginn (Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen), die sich nicht allein durch Verzerrung erklären ließen (dramatischer Effekt). Bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des präsymptomatischen Therapiebeginns. Diese beobachteten Unterschiede wurden als nicht groß genug eingeschätzt, als dass sie jeweils nicht allein durch die Einwirkung von Störgrößen zu erklären gewesen sein könnten. Bei den Endpunkten Gesamtüberleben, dauerhafte Beatmung sowie Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und Rückenschmerzen zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Kriterien eines dramatischen Effekts waren nicht erfüllt. Für andere Endpunkte wurden keine Daten angefragt.

Zu **Patientinnen und Patienten mit einem späteren Krankheitsbeginn als bei der infantilen Form** konnten keine vergleichenden Interventionsstudien herangezogen werden.

Für die Bewertung der **diagnostischen Güte** konnten 4 Studien herangezogen werden, in denen jedoch allein die positiven Testergebnisse überprüft wurden (Verification-of-only-positive-Testers-Design). Die Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, dass die untersuchten

Testverfahren für ein Screening bei Neugeborenen auf 5q-assozierte SMA geeignet sind. Unklar bleibt, wie viele erkrankte Kinder nicht gefunden werden.

**Zusammenfassend** ergibt sich ein Hinweis für einen Nutzen des Neugeborenencreenings auf 5q-assozierte SMA im Vergleich zu keinem Screening. Dieses Ergebnis beruht zum einen auf Daten zur prä-, früh- und spätsymptomatischen Arzneimittelbehandlung von Kindern mit diagnostizierter 5q-assoziierter SMA und prognostizierter oder bestätigter infantiler Form. Den herangezogenen Daten ist eine Zeitpunkt-Wirkungs-Beziehung zu entnehmen, der zufolge bessere Therapieergebnisse erzielt werden, je früher die Therapie einsetzt. Zum anderen basiert die Ableitung eines Hinweises für einen Nutzen des Neugeborenencreenings auf der Eignung diagnostischer Testverfahren und der Möglichkeit, mittels Neugeborenencreening eine Vorverlegung der Diagnosestellung (und damit der Therapie) zu erlangen. Die verfügbaren Daten erlauben keine Schlüsse, ob durch das Screening identifizierte Kinder mit spätem Krankheitsbeginn der SMA (d. h. Symptombeginn erst nach Jahren) bereits von einem präsymptomatischen Therapiebeginn profitieren würden. Derzeit unklar ist somit vor allem der Umgang mit im Screening identifizierten Neugeborenen mit erwartbar spätem Krankheitsbeginn ( $\geq 4$  *SMN2*-Kopien). Ein adäquater Umgang mit diesen Kindern und ihren Familien – einschließlich der Erwägung einer selbstbestimmten Entscheidung über das (Nicht-)Wissen zum Vorliegen milde verlaufender SMA-Formen – ist bei Einführung eines Neugeborenencreenings zu berücksichtigen.

## **Details des Berichts**

### **A1 Projektverlauf**

#### **A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 13.12.2018 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung eines Neugeborenen-screensings zur Früherkennung der 5q-assozierten SMA beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 08.01.2019 Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 20.02.2019 wurde am 27.02.2019 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 27.03.2019 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Eine Überarbeitung der Methoden des Berichtsplans war nicht notwendig.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 23.10.2019, wurde am 30.10.2019 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 28.11.2019 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 09.01.2020 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden im Kapitel „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 4 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

#### **A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf**

##### **Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0**

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht:

- Der Hintergrund (Kapitel 1) wurde um die Diagnoseklassifikation der ICD-10 erweitert; des Weiteren wurde ein Hinweis auf eine neue Gentherapie ergänzt, die im Mai 2019 in den USA zugelassen wurde; ferner wurde die Beschreibung der Diagnose mittels Blutprobe spezifiziert.
- Als Informationsquelle wurde neben der EMA auch die FDA durchsucht.
- Eine positive Aussage zum Nutzen der Therapievorverlegung wurde in der vorliegenden Bewertung insofern spezifiziert und weit gefasst, als hierfür auch Studien berücksichtigt wurden, die mittels Subgruppenanalysen den Vergleich eines früheren versus einen späteren Therapiebeginn ermöglichten. Eine positive Aussage zum Nutzen der Therapievorverlegung konnte sich hierbei durch eine statistisch signifikante Interaktion (Anhaltspunkt für Unterschiede der Effekte je nach Therapiebeginn) bei gleichzeitigem Vorliegen statistisch signifikanter Behandlungseffekte zugunsten der Intervention mindestens in der Gruppe mit früherem Therapiebeginn ergeben.

### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Abschlussbericht:

- Vom Hersteller wurde der angefragte Vergleich zu einem prä- versus einen frühsymptomatischen Therapiebeginn zur Verfügung gestellt (Biogen 2019); diese Studie wurde in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.
- Infolge der Nachrecherche wurden 2 weitere Studien zur diagnostischen Güte (Czibere/Vill 2019, Kariyawasam 2019) identifiziert und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.
- In der Einordnung des Arbeitsergebnisses (Kapitel 5) wurden Aktualisierungen aufgrund der neuen Daten vorgenommen. Darüber hinaus wurde dieses Kapitel um weitere Aspekte erweitert.
- Es erfolgte eine Aktualisierung des Fazits (Kapitel 6).
- Es erfolgte eine Aktualisierung der Ergebnisse zur umfassenden Informationsbeschaffung (Abschnitt A3.1).
- Abschnitt A4.1 wurde um 1 systematische Übersicht ergänzt und Abschnitt A4.2 zur kritischen Reflexion des Vorgehens wurde um weitere Aspekte erweitert.
- Es wurde ein Abschnitt A4.3 zur Würdigung der Anhörung ergänzt.

## **A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0**

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 5.0 [30] erstellt.

Der Nutzen eines Neugeborenen Screenings auf 5q-assozierte SMA kann a) in der Identifikation betroffener Neugeborener im präsymptomatischen Zustand liegen, um sie entsprechend früher einer Therapie zuführen zu können (Therapiebeginn bereits im präsymptomatischen Zustand), oder b) auch darin, dass die Therapie unmittelbar mit dem Symptomaufreten eingeleitet werden kann (kürzere Dauer zwischen Symptomen und Therapiebeginn). Es sollen beide möglichen Nutzenszenarien [a) und b)] des Neugeborenen Screenings auf 5q-assozierte SMA betrachtet werden, die auf 2 Wegen bewertet werden können. Diese Herangehensweisen werden im Folgenden beschrieben.

### **Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette**

Der Nutzen von Screeningmaßnahmen lässt sich anhand von prospektiv geplanten vergleichenden Interventionsstudien mit einer (idealerweise randomisierten) Zuteilung von Personen zu einer Strategie mit beziehungsweise ohne Anwendung der Screeningmaßnahme wie auch anhand von vergleichenden Kohortenstudien der gesamten Screeningkette und der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte bewerten [30]. In solchen Studien erhalten die Neugeborenen in der Kontrollgruppe kein SMA-Screening. Die der Interventionsgruppe zugeteilten Neugeborenen erhalten ein 5q-assozierte-SMA-Screening und ihnen werden entsprechend dem Untersuchungsergebnis des Screenings gegebenenfalls eine diagnostische Abklärung und Therapie zugewiesen.

### **Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Studien zum Therapiebeginn und Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte**

Liegen vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette für die Nutzenbewertung nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vor, kann eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette erfolgen. Für die Nutzenbewertung wird der Nutzen eines früheren gegenüber einem späteren Therapiebeginn erfasst, die diagnostische Güte untersucht und gesundheitsbezogene Konsequenzen für falsch-positive, richtig-positive, falsch-negative sowie richtig-negative Befunde gegenübergestellt. Dazu werden vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn und Studien zur diagnostischen Güte herangezogen.

Für die Untersuchung des Therapiebeginns können a) Studien zum Vergleich der Behandlung präsymptomatischer mit der Behandlung symptomatischer Patientinnen und Patienten herangezogen werden. Dann sind in einzuschließenden Studien konkrete Angaben zum Diagnosezeitpunkt und -anlass erforderlich, die für die Gruppe des früheren Therapiebeginns

den Rückschluss zulassen, dass die Betroffenen bereits im präsymptomatischen Zustand identifiziert und entsprechend präsymptomatisch einer Therapie zugeführt wurden. Der Nutzen des Screenings kann dann dadurch abgeleitet werden, dass ein früherer (präsymptomatischer) gegenüber einem späteren (symptomatischen) Therapiebeginn einen höheren Nutzen zeigt und gleichzeitig der Screeningtest eine hinreichende diagnostische Güte aufweist.

Weiter können b) Studien zum Vergleich früherer versus späteren Therapiebeginn in Bezug auf die Zeitspanne zwischen Symptom- und Therapiebeginn herangezogen werden. Dann sind in den einzuschließenden Studien konkrete Angaben zur Dauer zwischen dem Auftreten erster Symptome und dem Therapiebeginn erforderlich, aus denen Ergebnisse für einen Vergleich früherer versus späteren Therapiebeginn hergeleitet werden können. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung ist dabei unerheblich. Der Nutzen des Screenings kann in diesem Fall ebenfalls dadurch abgeleitet werden, dass ein früherer (mit Einsetzen erster Symptome) gegenüber einem späteren (Therapiebeginn bei jeweils symptomatischen Patientinnen und Patienten) einen höheren Nutzen zeigt und gleichzeitig der Screeningtest eine hinreichende diagnostische Güte aufweist. Hinzukommen muss, dass das Ergebnis auf die Screeningsituation übertragbar ist.

## **A2.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette in die Untersuchung**

### **A2.1.1 Population**

In die Bewertung werden Studien mit Neugeborenen aufgenommen.

### **A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention ist das 5q-assozierte-SMA-Screening bei Neugeborenen. Der Zeitpunkt der Probenentnahme soll auf den in der Kinder-Richtlinie des G-BA genannten Zeitrahmen für das erweiterte Neugeborenen screening übertragbar sein (siehe Kapitel 1). Als Vergleichsintervention gilt kein Screening.

Die Therapieoptionen und die Maßnahmen, die sich an ein positives Testergebnis anschließen, müssen auf die in Deutschland etablierten Maßnahmen und Therapiemethoden übertragbar sein (siehe Kapitel 1). Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Arzneimittel muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

Die in den Studien zur Screeningkette angewendeten Diagnoseverfahren müssen auf die Situation des Neugeborenen screenings im Rahmen der Kinder-Richtlinie in Deutschland übertragbar sein.

### **A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben),

- Morbidität (zum Beispiel Entwicklungs- und Wachstumsstörungen wie das Erreichen motorischer Meilensteine, Krankenhausaufenthalte, durch 5q-assozierte SMA hervorgerufene Atemnot),
- (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes.

#### **A2.1.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter Abschnitt A2.1.2 genannten Interventionen und alle unter Abschnitt A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher in erster Linie RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Es ist möglich, dass aufgrund der Seltenheit der 5q-assozierten SMA keine RCTs vorliegen. In diesem Fall werden nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien für die unter Abschnitt A2.1.2 genannte Intervention ausgewertet. Gleichzeitig ist es denkbar, dass zu prüfende Interventionen einen so großen Effekt aufweisen, dass sich dieser in Studien mit niedrigerem Evidenzniveau nicht allein durch Verzerrung erklären lässt (dramatischer Effekt). Wenn die auf RCTs und nicht randomisierten vergleichenden Interventionsstudien basierende Datenlage nicht reicht, um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden des 5q-assozierte-SMA-Screenings bei Neugeborenen mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können, werden zu dieser Fragestellung auch vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Dies gilt, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit bei der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde und zwischen den Kollektiven vergleichbare Bedingungen vorlagen. Weiterhin müssen Daten zu wesentlichen Basischarakteristika beider Gruppen verfügbar sein, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen und den Einfluss wichtiger Störgrößen und Verzerrungen abschätzen zu können. Auch Publikationen von Registerauswertungen (hier verstanden als retrospektive oder historische vergleichende Kohortenstudien), in denen 2 Kollektive miteinander verglichen werden und die Auswertung prospektiv geplant worden ist, werden berücksichtigt, wenn sie die oben genannten Kriterien erfüllen. Liegen keine RCTs oder prospektiv geplanten Kohortenstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe vor, so sind auf Basis vergleichender Kohortenstudien (retrospektive oder mit historischem Vergleich) Nutzensaussagen nur möglich, wenn die vorliegenden Effekte so groß sind, dass sie sich nicht allein durch Verzerrung erklären lassen (dramatischer Effekt).

### A2.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

### A2.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

### A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette)

<b>Einschlusskriterien</b>	
INS1	Neugeborene (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
INS2	Prüfintervention: Neugeborenen screening auf 5q-assozierte SMA (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
INS3	Vergleichsintervention: kein Neugeborenen screening auf 5q-assozierte SMA (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
INS4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
INS5	Studientypen: RCTs, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien, vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektiv oder mit historischem Vergleich) (siehe auch Abschnitt A2.1.4)
INS6	Die Publikationssprache ist Deutsch oder Englisch.
INS7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [60] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [61], TREND- [62] oder STROBE-Statements [63] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: spinale Muskelatrophie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

## A2.2 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn in die Untersuchung

Studien, die einen Vergleich eines früheren versus einen späteren Therapiebeginn ermöglichen, werden im Rahmen des vorliegenden Berichts systematisch recherchiert und ausgewertet, wenn vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vorliegen.



### **A2.2.1 Population**

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziierter SMA aufgenommen. Die Diagnosestellung bei Patientinnen und Patienten mit früherem Therapiebeginn muss auf die Screeningsituation bei Neugeborenen übertragbar sein. Studien mit ausschließlich symptomatischen Patientinnen und Patienten müssen konkrete Angaben zur Dauer zwischen dem Auftreten erster Symptome und dem Therapiebeginn enthalten.

### **A2.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention bildet ein früherer, gegebenenfalls präsymptomatischer Therapiebeginn. Als Vergleichsintervention gilt ein späterer Therapiebeginn. Bezüglich des Behandlungsbeginns bei späterem Therapiebeginn besteht keine Einschränkung. Dieser muss aber der Versorgungssituation in Deutschland entsprechen. Die Therapie besteht in einer medikamentösen Behandlung und / oder Physiotherapie.

Die Therapieoptionen und Maßnahmen, die sich an die Diagnosestellung anschließen, müssen auf die in Deutschland etablierten Maßnahmen und Therapiemethoden übertragbar sein. Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Arzneimittel muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

Die in den Studien zum Therapiebeginn angewendeten Diagnoseverfahren müssen auf die Situation des Neugeborenencreenings im Rahmen der Kinder-Richtlinie in Deutschland übertragbar sein.

### **A2.2.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden die unter Abschnitt A2.1.3 genannten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet.

### **A2.2.4 Studientypen**

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Kann keine RCT identifiziert werden, wird auf nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien zurückgegriffen. Ist die auf RCTs und nicht randomisierten vergleichenden Interventionsstudien basierende Datenlage nicht hinreichend, um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der Therapievorverlagerung mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können, werden vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der Studien berücksichtigt wurde (siehe Abschnitt A2.1.4). Solche Studien können zwar die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber

gegebenenfalls bestärken. Liegen keine RCTs oder prospektiv geplanten Kohortenstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe vor, so sind auf Basis vergleichender Kohortenstudien (retrospektive oder mit historischem Vergleich) Nutzensaussagen nur möglich, wenn die vorliegenden Effekte so groß sind, dass sie sich nicht allein durch Verzerrung erklären lassen (dramatischer Effekt).

### A2.2.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

### A2.2.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

### A2.2.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn)

<b>Einschlusskriterien</b>	
INT1	Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziierter SMA (siehe auch Abschnitt A2.2.1)
INT2	Prüfintervention: frühere Behandlung (siehe auch Abschnitt A2.2.2)
INT3	Vergleichsintervention: spätere Behandlung (siehe auch Abschnitt A2.2.2)
INT4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
INT5	Studientypen: RCTs, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien, vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektiv oder mit historischem Vergleich) (siehe auch Abschnitt A2.2.4)
INT6	Die Publikationssprache ist Deutsch oder Englisch.
INT7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [60] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [61], TREND- [62] oder STROBE-Statements [63] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: spinale Muskelatrophie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

### A2.3 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte in die Untersuchung

Sollte sich aus der Vorverlegung des Therapiebeginns eine positive Aussage zum Nutzen ergeben, werden im Rahmen des vorliegenden Berichts auch Studien zur diagnostischen Güte

zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Charakteristika und Einschlusskriterien für diese Studien werden im Folgenden beschrieben.

### **A2.3.1 Population**

In die Bewertung werden Studien mit Neugeborenen aufgenommen.

### **A2.3.2 Indextest**

Als Indextest betrachtet werden alle in den Studien verwendeten diagnostischen Testverfahren oder Kombinationen von Testverfahren zur Testung auf 5q-assozierte SMA unter Verwendung von Trockenblut der Filterpapierkarten. Der Zeitpunkt der Probenentnahme soll auf den in der Kinder-Richtlinie des G-BA genannten Zeitrahmen für das erweiterte Neugeborenen screening übertragbar sein. Die laboranalytische Methodik und die dazugehörigen Spezifikationen für den Test zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse müssen prospektiv festgelegt worden sein. Die Testentwicklung und -validierung müssen an voneinander unabhängigen Stichproben durchgeführt worden sein.

### **A2.3.3 Referenztest**

Der Referenztest sind genetische Analysen. Bei unauffälligem Befund im Indextest kann alternativ auch die Nachbeobachtung akzeptiert werden.

### **A2.3.4 Zielgrößen**

Eingeschlossen werden Studien, aus denen Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte im Hinblick auf die Entdeckung von 5q-assoziierter SMA ableitbar sind.

### **A2.3.5 Studientypen**

Um die diagnostische Güte des Indextests zur Erkennung von 5q-assoziierter SMA bei Neugeborenen möglichst unverzerrt bestimmen zu können, soll eine Gruppe von Neugeborenen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt prospektiv rekrutiert und auf 5q-assozierte SMA gescreent wurde, zeitnah (Querschnittsdesign) mit dem Referenztest (nach)untersucht beziehungsweise bei unauffälligem Befund im Indextest nachbeobachtet werden. Dabei sind ein konsekutiver, das heißt nicht selektiver Einschluss der Neugeborenen und die Dokumentation der fehlenden Werte notwendig.

Ist die Datenlage aus solchen Studien unzureichend, werden in die vorliegende Bewertung aufgrund der Seltenheit von 5q-assoziierter SMA auch diagnostische retrospektive Kohortenstudien aufgenommen.

Ist die Datenlage aus Studien, die sowohl positive als auch negative Ergebnisse im Indextest mit dem Referenztest direkt überprüfen (komplette Verifikation), unzureichend, können Studien im VOPT-Design herangezogen werden. Dabei werden alle positiven Ergebnisse im Indextest mit dem Referenztest untersucht [64] und es können Aussagen zum PPV als Maß der

diagnostischen Güte getroffen werden. Eine Bewertung der testnegativen Fälle und damit eine Bestimmung der Sensitivität oder Spezifität des Tests ist mit solchen Studien nicht möglich.

### A2.3.6 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

### A2.3.7 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

### A2.3.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte)

<b>Einschlusskriterien</b>	
D1	Neugeborene (siehe auch Abschnitt A2.3.1)
D2	Indextest: Screening auf 5q-assozierte SMA unter Verwendung von Filterpapierkarten (siehe auch Abschnitt A2.3.2)
D3	Referenztest: genetische Analyse, Nachbeobachtung (siehe auch Abschnitt A2.3.3)
D4	Zielgrößen: personenbezogene Vierfeldertafel-Daten zur diagnostischen Güte (siehe auch Abschnitt A2.3.4)
D5	diagnostische Querschnitt- und Kohortenstudien (siehe auch Abschnitt A2.3.5)
D6	Die Publikationssprache ist Deutsch oder Englisch.
D7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STARD- [65] oder STROBE-Statements [63] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>SMA: spinale Muskelatrophie; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</p>	

### A2.4 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vorbericht beziehungsweise im Abschlussbericht explizit vermerkt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden nur solche Wirkstoffe berücksichtigt, die am 14.01.2019 (Stichtag) in Deutschland zugelassen und im Handel waren.

## **A2.5 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen**

Für die Einschlusskriterien INS1, INT1 und D1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium INS1, INT1 beziehungsweise D1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % die Einschlusskriterien INS2, INT2 und D2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie, beziehungsweise Indextest bei Diagnosestudien) und zu mindestens 80 % die Einschlusskriterien INS3 und INT3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

## **A2.6 Umfassende Informationsbeschaffung**

### **A2.6.1 Informationsquellen**

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

#### **Primäre Informationsquellen**

- bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
  - Cochrane Database of Systematic Reviews
  - HTA Database
- Studienregister
  - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
  - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
  - European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register (für Studien zum Therapiebeginn)
  - Biogen Clinical Trial Results

Darüber hinaus wird im folgenden Studienregister nach Einträgen mit Ergebnisberichten (für Studien zum Therapiebeginn) gesucht:

- PharmNet.Bund. Arzneimittel-Informationssystem

- Herstelleranfragen

Die Herstelleranfragen ermöglichen den Überblick über alle von Herstellern durchgeführten Studien unabhängig vom Publikationsstatus. Für potenziell relevante Studien aus dieser Übersicht werden vollständige Studienunterlagen (i. d. R. vollständige Studienberichte) angefordert und in die Bewertung einbezogen. Alle Informationen zur Methodik und zu den Ergebnissen, die in die Nutzenbewertung eingehen, werden im Bericht des IQWiG veröffentlicht. Angefragt wird bei folgendem Hersteller:

- Biogen GmbH

### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

- Zulassungsbehörden
  - European Medicines Agency
- durch den G-BA übermittelte Dokumente
- G-BA-Website und IQWiG-Website
- Anwendung weiterer Suchtechniken
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörungen zum Berichtsplan und Vorbericht
- Autorenanfragen

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

### **A2.6.2 Selektion relevanter Studien**

#### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche**

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2, Tabelle 3, Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es ist vorgesehen, einzelne Recherchen für eine Studie heranzuziehen, in der die Effizienz der Studienselktion untersucht wird [30]. In diesen Fällen erfolgen beide Schritte durch 3 Personen unabhängig voneinander in 3 verschiedenen Screeningtools. Die Ergebnisse der Selektion werden nach der Volltextbewertung zusammengefasst.

#### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen**

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

## **A2.7 Informationsbewertung und Synthese**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergeben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokuments selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wird dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil des Berichts dargestellt.

### **A2.7.1 Darstellung der Einzelstudien**

#### **A2.7.1.1 Darstellung der Einzelstudien (vergleichende Interventionsstudien)**

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter Abschnitt A2.7.3 bis A2.7.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt in jedem Fall.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

#### **A2.7.1.2 Darstellung der Einzelstudien (Studien zur diagnostischen Güte)**

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten Zielgrößen werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial und Übertragbarkeit überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter Abschnitt A2.7.3 bis A2.7.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt in jedem Fall.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

## **A2.7.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

### **A2.7.2.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (vergleichende Interventionsstudien)**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

#### **A: Kriterien zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen (bei randomisierten Studien)
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

#### **B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung



Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien wird aufgrund der fehlenden Randomisierung zusammenfassend grundsätzlich als hoch bewertet.

#### **A2.7.2.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Studien zur diagnostischen Güte)**

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Studien zur diagnostischen Güte erfolgt auf Basis des QUADAS-2-Instruments [66]. Das Verzerrungspotenzial von Studien zur diagnostischen Güte wird als niedrig oder hoch eingestuft.

#### **A2.7.3 Metaanalysen**

##### **A2.7.3.1 Metaanalysen (vergleichende Interventionsstudien)**

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [67] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ( $p \geq 0,05$ ), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [68]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, kann eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p < 0,05$ ), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.7.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.7.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [69] angewendet werden.

### **A2.7.3.2 Metaanalysen (Studien zur diagnostischen Güte)**

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [70] aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Außerdem wird, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt sind, für die Testgütekriterien eine Metaanalyse anhand der Sensitivität und Spezifität in einem bivariaten Modell durchgeführt [71]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [72,73]. Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann zu unpräzisen Schätzungen führen, das heißt zu Schätzungen mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzregionen. Auch kann der Algorithmus gegebenenfalls keine Schätzungen liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert. In beiden Fällen fehlen brauchbare Schätzungen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen oder dass einzelne Studien extreme Werte aufweisen. Sind die resultierenden Schätzungen unpräzise, werden die Ergebnisse der bivariaten Metaanalysen in der Regel nicht dargestellt.

Falls die bivariate Metaanalyse präzise Schätzungen liefert, so werden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität 2-dimensional grafisch dargestellt. Des Weiteren werden die aus der bivariaten Metaanalyse gewonnenen Schätzungen für die Erwartungswerte als gepooltes Paar der Sensitivität und der Spezifität mit der dazugehörigen 95 %-Konfidenzregion dargestellt [74].

In Ausnahmefällen, wie beispielsweise beim Vorliegen von mehreren großen Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial, werden die Ergebnisse geeigneter univariater statistischer Tests, das heißt für die Sensitivität und Spezifität getrennt, dargestellt.

Sollten die Sensitivität und Spezifität nicht berechenbar sein – zum Beispiel, weil nur Studien im VOPT-Design eingeschlossen wurden –, wird der PPV dargestellt und metaanalytisch zusammengefasst. Hierbei kommen Likelihood-basierte Verfahren auf Basis der individuellen Patientendaten zum Einsatz. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [75].

Das Vorliegen von Heterogenität wird anhand von Sensitivitätsanalysen untersucht.

### **A2.7.4 Sensitivitätsanalysen**

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftes Ergebnis kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.7.6).

### **A2.7.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in 1 der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Dauer zwischen Symptom- und Therapiebeginn,
- diagnostische Testverfahren.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.7.6).

### **A2.7.6 Aussagen zur Beleglage**

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 5 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse

randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Aussagen zum Nutzen auf Basis von Studien mit niedrigerer Evidenzstufe sind nur in Verbindung mit einem dramatischen Effekt möglich.

Der Nutzen des Screenings kann durch die Gegenüberstellung der gesundheitsbezogenen Konsequenzen der möglichen Testergebnisse und ihrer Wahrscheinlichkeiten zusammen mit einer Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns abgeleitet werden. Die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens des Screenings berücksichtigt dann sowohl die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens eines früheren Therapiebeginns als auch das Verzerrungspotenzial bezüglich der diagnostischen Güte.

Tabelle 5: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte <sup>a</sup>		
				deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

### **A3 Details der Ergebnisse**

#### **A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung**

##### **A3.1.1 Primäre Informationsquellen**

###### **A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette sowie von Studien zur diagnostischen Güte. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1.1. Die letzte Suche fand am 22.10.2019 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.1.

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1.2. Die letzte Suche fand am 22.10.2019 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.2.

Unter den ausgeschlossenen Dokumenten wurde 1 Designpublikation identifiziert, die 1 Studie ohne bisher berichtete Ergebnisse beschreibt (siehe Abschnitt A3.1.4).

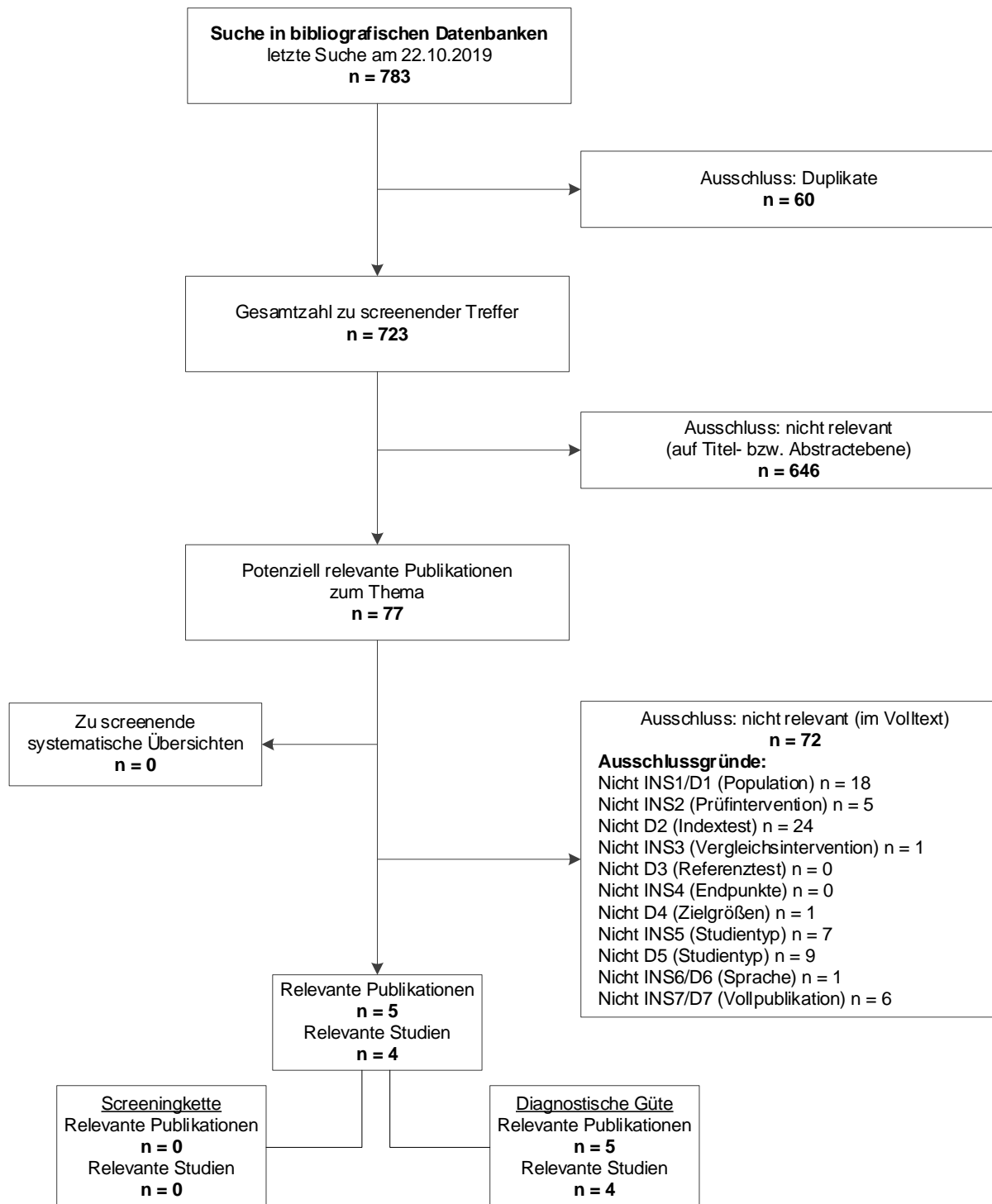


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion für die Suche nach vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette sowie nach Studien zur diagnostischen Güte

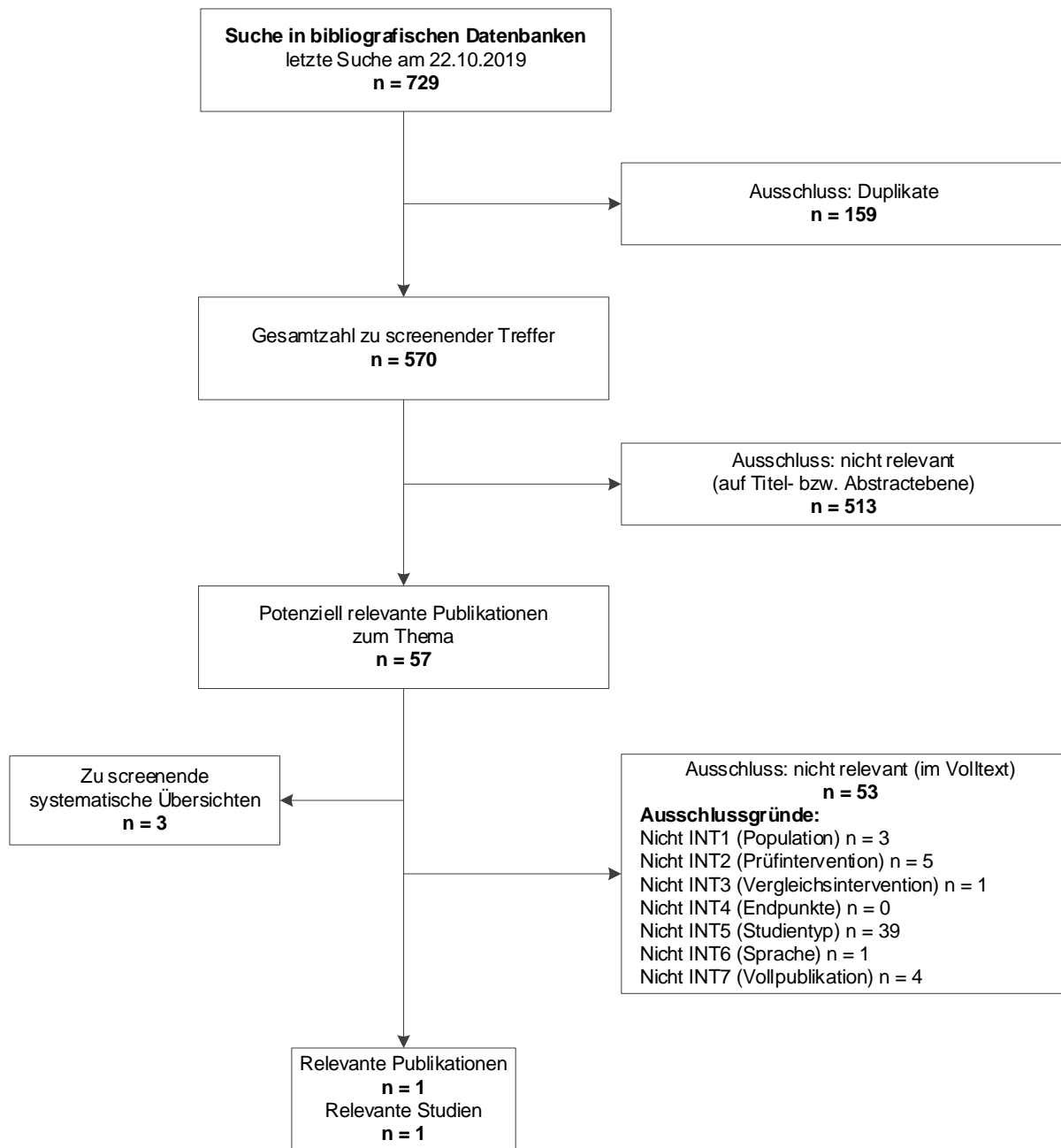


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion für die Suche nach vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn

### A3.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 6):

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
<b>Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette</b>			
keine Studien oder Dokumente identifiziert			
<b>Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn</b>			
ENDEAR	NCT02193074	ClinicalTrials.gov [76]	ja [80]
	EudraCT 2013-004422-29	EU Clinical Trials Register [77]	ja [81]
	DRKS00009141	Deutsches Register Klinischer Studien [78]	nein
	ISIS396443-CS3B	Biogen Clinical Trial Results [79]	nein
	NCT02594124 <sup>a</sup>	ClinicalTrials.gov [38]	nein
<b>Studien zur diagnostischen Güte</b>			
Chien 2017	NCT02123186	ClinicalTrials.gov [82]	nein
a: Bei diesem Eintrag handelt es sich um die laufende SHINE-Studie; es ist zu erwarten, dass dieser Studie Langzeitdaten zum Interventionsarm der Studie ENDEAR zu entnehmen sind.			

In den Studienregistern wurden zur diagnostischen Güte 3 laufende Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 23.10.2019 statt.

### A3.1.1.3 Herstelleranfragen

Der Hersteller unterschrieb die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente übermittelt (Tabelle 7):

Tabelle 7: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente
<b>Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn</b>		
ENDEAR (Subgruppen)	Biogen GmbH	ENDEAR-Studienbericht [25], Errata [83,84], Dokument [85], Zusatzanalysen [86] <sup>a</sup>
<b>Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn</b>		
Biogen 2019	Biogen GmbH	Anhang zur Stellungnahme [27] <sup>a, b</sup>
a: Darüber hinaus wurden vom Hersteller weitere Dokumente zur Verfügung gestellt, aus denen keine weiteren Daten herangezogen wurden.		
b: Des Weiteren wurden Publikationen und Studienberichte zu den Studien ENDEAR [25,87] und NURTURE [28,29] zur Verfügung gestellt, die ergänzend herangezogen wurden, um z. B. Details zur Intervention darstellen zu können.		



Darüber hinaus wurde vom Hersteller 1 Studienbericht zu einer weiteren Studie (CS3A) zur Verfügung gestellt [88]. Bei dieser handelt es sich um eine Dosisesskalationsstudie, die nicht zur Beantwortung der Berichtsfragestellung beitragen kann.

Für die vorliegende Bewertung wurden zum einen für die Studie ENDEAR Anfragen zu Subgruppen an den Hersteller gestellt. Zum anderen wurde die Erstellung der Studie Biogen 2019 beim Hersteller angefragt. Eine Übersicht über alle Anfragen befindet sich in Tabelle 8. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 8: Übersicht über Herstelleranfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
<b>Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn</b>			
ENDEAR (Subgruppen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Daten für die Subgruppen Krankheitsdauer ≤ 12 / &gt; 12 Wochen:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Patientencharakteristika</li> <li>▫ Ergebnisse zu dem Endpunkt HINE-2</li> <li>▫ Ergebnisse zu (S)UEs</li> <li>▫ Ergebnisse zu dem Endpunkt Tod</li> <li>▫ Ergebnisse zu dem Endpunkt dauerhafte Beatmung</li> </ul> </li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Daten für die Subgruppen Krankheitsdauer ≤ 12 / &gt; 12 Wochen:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Patientencharakteristika</li> <li>▫ Ergebnisse zu dem Endpunkt HINE-2</li> <li>▫ Ergebnisse zu dem Endpunkt Tod</li> <li>▫ Ergebnisse zu dem Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung</li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nachforderung von unvollständigen Daten (Appendizes zum Studienbericht, Ergebnisse zu [S]UEs)</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Daten zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs, Therapieabbrüche wegen UEs</li> </ul>
<b>Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn</b>			
Biogen 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Daten zu dem Vergleich präsymptomatischer Therapiebeginn vs. Therapiebeginn ab Symptomen bei Kindern mit 2<sup>a</sup> bzw. 3<sup>b</sup> SMN2-Kopien</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ergebnisse für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine in Form einer Grafik für Kinder mit 2 und 3 SMN2-Kopien</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nachforderung: Spezifizierung des Vergleichs<sup>a, b</sup>, Tabellenvorlagen für Patientencharakteristika und Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten übermittelt</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Daten in Tabellenvorlagen (im Rahmen der Stellungnahme zum Vorbericht)</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Übersicht über Herstelleranfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nachforderung: Abbildungen zum Erreichen des höchsten Levels der HINE-2-Einzelitems (1) „sitting pivots (rotates)“, (2) „Crawling on hands and knees“, (3) „stands unaided“ und (4) „walking independently“ in Analogie zu figure 3 (S. 46) in De Vivo 2019 [29] zum Erreichen der WHO-Meilensteine jeweils für Kinder mit 2 bzw. 3 SMN2-Kopien</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Abbildungen zum Erreichen des höchsten Levels der HINE-2-Einzelitems (1) „sitting pivots (rotates)“, (2) „Crawling on hands and knees“, (3) „stands unaided“ und (4) „walking independently“ (im Rahmen der Stellungnahme zum Vorbericht)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nachforderung: Informationen zu Geschwisterkindern (SMA-Typ, Anzahl an SMN2-Kopien, Alter bei Symptombeginn)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Vertrauliche, patientenindividuelle Daten zur Verfügung gestellt</li> </ul>
<p>a: Angefragt wurden Daten zu dem Vergleich präsymptomatischer Therapiebeginn versus Therapiebeginn ab Symptomen bei <b>Kindern mit 2 SMN2-Kopien</b> mit folgenden Eckpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Population der präsymptomatischen Kohorte: ausschließlich Kinder aus NURTURE, bei denen die Therapie präsymptomatisch begonnen wurde</li> <li>Population der Vergleichskohorte: Kinder aus ENDEAR (und ggf. vergleichbar geeigneten Studien), bei denen die Therapie mit Symptombeginn oder bis zu 12 Wochen danach begonnen wurde</li> <li>Ergebnisse für die Endpunkte Tod, dauerhafte Beatmung, schwere UEs und SUEs, Rate der Studienabbrucher aufgrund von UEs, Rückenschmerzen (als SUE und schweres UEs), HINE-2-Veränderung, jeweils zum Lebensalter von 1 Jahr (Unterschied zwischen den Kohorten bez. Alter maximal 10 %) und zum spätesten gemeinsamen Lebensalter (Unterschied zwischen den Kohorten bez. Alter maximal 10 %)</li> </ul> <p>b: Angefragt wurden Daten zu dem Vergleich präsymptomatischer Therapiebeginn versus Therapiebeginn ab Symptomen bei <b>Kindern mit 3 SMN2-Kopien</b> mit folgenden Eckpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Population der präsymptomatischen Kohorte: ausschließlich Kinder aus NURTURE, bei denen die Therapie präsymptomatisch begonnen wurde</li> <li>Population der Vergleichskohorte: Kinder aus CHERISH (und ggf. vergleichbar geeigneten Studien), bei denen die Therapie mit Symptombeginn oder bis zu 14 Monate danach begonnen wurde</li> <li>Ergebnisse für die Endpunkte Tod, dauerhafte Beatmung, schwere UEs und SUEs, Rate der Studienabbrucher aufgrund von UEs, Rückenschmerzen (als SUE und schweres UE), HFMSE-Veränderung, jeweils zu einem möglichst frühen gemeinsamen Lebensalter (mindestens aber 2,5 Jahre; Unterschied zwischen den Kohorten bez. Alter maximal 10 %) und zum spätesten gemeinsamen Lebensalter (Unterschied zwischen den Kohorten bez. Alter maximal 10 %)</li> </ul> <p>HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; HINE-2: Hammersmith Infant Neurological Examination – Subscale 2; SMN2: Survival Motor Neuron 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>			

### A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

### A3.1.2.1 Zulassungsbehörden

Auf der Website der EMA und der FDA wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten.

### A3.1.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (Tabelle 9):

Tabelle 9: In vom G-BA übermittelten Dokumenten identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente [Zitat]
Czibere/Vill 2019	Informationsblatt [58]

### A3.1.2.3 G-BA-Website und IQWiG-Website

Auf der Website des G-BA wurde 1 relevantes Dokument identifiziert, das nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnte. Auf der Website des IQWiG wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten.

Tabelle 10: In IQWiG-Produkten, öffentlich zugänglichen Herstellerunterlagen oder Beschlüssen des G-BA identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente [Zitat]
ENDEAR	Dossier Modul 4 [26]

### A3.1.2.4 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

### A3.1.2.5 Anhörung

Im Rahmen der Anhörung wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

### A3.1.2.6 Autorenanfragen

Autorenanfragen bezüglich zusätzlicher Informationen zu relevanten Studien waren nicht erforderlich, da davon auszugehen war, dass solche Informationen keinen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden.

### A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 6 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 11).

Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht und sonstige Dokumente aus Hersteller-unterlagen (nicht öffentlich zugänglich)
<b>Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette</b>			
keine Studien identifiziert			
<b>Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn</b>			
<b>Früh- versus spätsymptomatischen Therapiebeginn</b>			
ENDEAR	ja [87]	ja [38,76-79] <sup>a</sup> / ja [80,81]	ja [25,83-86] [26] <sup>b</sup>
<b>Prä- versus frühsymptomatischen Therapiebeginn</b>			
Biogen 2019	nein	nein	ja [27] <sup>c</sup>
<b>Studien zur diagnostischen Güte</b>			
Chien 2017	ja [14]	ja [82] / nein	nein
Czibere/Vill 2019	ja [31,32] [58] <sup>d</sup>	nein / nein	nein
Kariyawasam 2019	ja [33]	nein / nein	nein
Kraszewski 2018	ja [34]	nein / nein	nein
a: In der laufenden Studie SHINE wurden u. a. Kinder, die in ENDEAR behandelt wurden, weiter beobachtet. Daher wurde der SHINE-Registereintrag [38] hier der Studie ENDEAR zugeordnet. b: öffentlich zugänglich auf der Website des G-BA c: Keine Vollpublikation für den angefragten Vergleich; auf Anfrage wurden Daten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht geliefert, die als Studie Biogen 2019 bezeichnet werden. Ergänzend wurden Publikationen und Studienberichte zu den Studien ENDEAR [25,87] und NURTURE [28,29] herangezogen, um z. B. Details zur Intervention darstellen zu können. d: keine Vollpublikation (Informationsblatt ohne Ergebnisdarstellung) G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

### A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 12 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 12: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID [Zitat]	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
<b>Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette</b>				
keine Studien identifiziert				
<b>Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn</b>				
keine Studien identifiziert				
<b>Studien zur diagnostischen Güte</b>				
NCT03217578	Studienregistereintrag, NCT03217578 [89]	prospektive diagnostische Kohortenstudie, VOPT	250 000	laufend (31.12.2019)
NCT03554343	Studienregistereintrag, NCT03554343 [90]; Designpublikation [91]	prospektive diagnostische Kohortenstudie, VOPT	180 000	laufend (31.07.2021)
NCT03655223	Studienregistereintrag, NCT03655223 [92]	prospektive diagnostische Kohortenstudie, VOPT	400 000	laufend (12/2022)
SMA: spinale Muskelatrophie; VOPT: Verification of only positive Testers				

### A3.2 Vergleichende Interventionsstudien zur Screeningkette

Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette konnten nicht identifiziert werden. Daher erfolgte eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette – zum einen anhand von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn (Abschnitt A3.3), zum anderen anhand von Studien zur diagnostischen Güte (Abschnitt A3.4).

### A3.3 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

Für die Untersuchung des Vergleichs früherer versus späteren Therapiebeginn wurden Studien bzw. Daten aus Studien zu 2 Vergleichen herangezogen – zum einen zum Vergleich präsymptomatischer versus symptomatischen Therapiebeginn, zum anderen zum Vergleich frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn. Für den Vergleich früherer versus späteren Therapiebeginn bei Symptomatik konnten Daten aus 1 RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Zum Vergleich eines präsymptomatischen versus einen frühsymptomatischen Therapiebeginn konnten Daten aus 1 retrospektiven vergleichenden Studie herangezogen werden.

#### A3.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie

##### A3.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

###### A3.3.1.1.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn

Im Folgenden wird die Studie ENDEAR mit Daten zum Vergleich früh- versus spätsymptomatischen Therapiebeginn anhand der Studiencharakteristika (Tabelle 13), Details der Prüf- und Vergleichsintervention (Tabelle 14) sowie Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 15) dargestellt. Eine Übersicht über wesentliche Patientencharakteristika erfolgt speziell für die

relevanten Subgruppen (Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen oder  $> 12$  Wochen) in Tabelle 16, da primär die Ergebnisse dieser Subgruppen für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Charakteristika für das Gesamtstudienkollektiv können öffentlich zugänglichen Dokumenten entnommen werden [26,87].

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
ENDEAR	RCT doppelblind multizentrisch (31 Zentren)	122	Nusinersen (intrathekale Injektion) + BSC	Scheinbehandlung (Sham-Injektion) + BSC	Nordamerika, Europa, Asien, Australien 08/2014 bis 11/2016	<b>2 koprimary:</b> Erreichen motorischer Meilensteine (HINE-2-Responder), Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung <sup>b</sup> <b>sekundäre:</b> Gesamtüberleben, dauerhafte Beatmung <sup>b</sup> , (S)UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten verfügbaren Endpunkten.</p> <p>b: <math>\geq 16</math> Stunden Beatmung/Tag für <math>&gt; 21</math> aufeinanderfolgende Tage ohne akutes reversibles Ereignis oder Tracheotomie</p> <p>BSC: Best supportive Care; HINE-2: Hammersmith Infant Neurological Examination – Subscale 2; N: Patientenzahl; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 14: Charakterisierung der Interventionen in der eingeschlossenen Studie (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
ENDEAR	intrathekale Injektion von Nusinersen an Tag 1, 15, 29, 64, 183 und 302 Die Dosis von 12 mg bei einem Alter $\geq 2$ Jahre wurde anhand des geschätzten altersentsprechenden CSF-Volumens angepasst, sodass kleineren Kindern eine entsprechend geringere Dosis appliziert wurde.	Scheinbehandlung: kleiner Einstich am unteren Rücken, der verbunden wurde an Tag 1, 15, 29, 64, 183 und 302	Best supportive Care; dies umfasste standardisierte medikamentöse und nicht medikamentöse supportive Maßnahmen, z. B. Behandlung von UEs, Maßnahmen im respiratorischen und gastrointestinalen Bereich sowie Ernährung
CSF: Cerebrospinalflüssigkeit; k. A.: keine Angabe; UE: unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 15: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
ENDEAR	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter <math>\leq 7</math> Monate</li> <li>▪ 5q-assozierte spinale Muskelatrophie aufgrund einer Gendeletion oder Compound-heterozygoten Deletion oder Mutation im <i>SMN1</i>-Gen</li> <li>▪ 2 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens</li> <li>▪ Krankheitsbeginn im Alter von <math>\leq 6</math> Monaten</li> <li>▪ adäquater Ernährungsstatus</li> <li>▪ Körpergewicht <math>\geq 3</math>. Perzentil nach länderspezifischem Richtwert</li> <li>▪ Gestationsalter 37 bis 42 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hypoxämie (Sauerstoffsättigung <math>&lt; 96</math> %, ohne Beatmung)</li> <li>▪ SMA-Symptome bei Geburt oder innerhalb der 1. Lebenswoche</li> <li>▪ Infekte mit notwendiger systemischer antiviraler oder antimikrobieller Therapie</li> <li>▪ Hirn- oder Rückenmarkserkrankungen, z. B. Tumoren oder Erkrankungen mit Einfluss auf die Zirkulation der cerebrospinalen Flüssigkeit</li> <li>▪ Implantat eines ZNS-Katheters</li> <li>▪ medikamentöse Vorbehandlung der SMA</li> </ul>
HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; SMA: spinale Muskelatrophie; <i>SMN1</i> : Survival Motor Neuron 1; <i>SMN2</i> : Survival Motor Neuron 2; WHO: World Health Organization; ZNS: zentrales Nervensystem		



Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn)

Studie Charakteristika	Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen (frühsymptomatischer Therapiebeginn)		Krankheitsdauer > 12 Wochen (spätsymptomatischer Therapiebeginn)	
	Nusinersen	Scheinbehandlung	Nusinersen	Scheinbehandlung
<b>ENDEAR</b>				
N	34	18	46	23
Geschlecht [w], n (%)	18 (53)	7 (39)	25 (54)	17 (74)
Alter bei Symptombeginn [Wochen], Median (Spannweite)	6 (3–18)	8 (1–20)	8 (2–16)	8 (4–16)
Alter bei Diagnose [Wochen], Median (Spannweite)	9 (0–22)	10 (2–25)	12 (2–29)	20 (12–30)
Erkrankungsdauer [Wochen], Median (Spannweite) <sup>a</sup>	8 (0–12)	9 (0–12)	16 (12–26)	18 (13–23)
Alter bei 1. Dosis [Wochen], Median (Spannweite) <sup>b</sup>	16 (7–34)	19 (4–33)	28 (18–35)	30 (20–37)
a: Differenz zwischen Alter bei Studieneinschluss und Alter bei Symptombeginn				
b: In den Herstellerunterlagen finden sich Angaben in unterschiedlichen Zeiteinheiten. Zur Vereinheitlichung wurden alle in Wochen ausgedrückt.				
MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Kinder; n: Anzahl Kinder in Kategorie; w: weiblich				

#### **A3.3.1.1.2 Präsymptomatischer versus fröhsymptomatischen Therapiebeginn**

Im Folgenden wird die Studie Biogen 2019 mit Daten zum Vergleich prä- versus fröhsymptomatischen Therapiebeginn anhand der Studiencharakteristika (Tabelle 17), Details der Interventionen (Tabelle 18) sowie Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 19) dargestellt. Eine Übersicht über wesentliche Patientencharakteristika erfolgt in Tabelle 20.

Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Vergleich prä- vs. fröhsymptomatischen Therapiebeginn)

Studie	Studien- design	Patientenzahl N	Präsymptomatischer Therapiebeginn	Fröhsymptomatischer Therapiebeginn	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte
Biogen 2019 <sup>a</sup>	retrospektive vergleichende Studie	49	Nusinersen (intrathekale Injektion) + BSC	Nusinersen (intrathekale Injektion) + BSC	präsymptomatischer Therapiebeginn: ▪ Nordamerika, Europa, Asien, Australien ▪ laufend seit 05/2015  symptomatischer Therapiebeginn: ▪ Nordamerika, Europa, Asien, Australien ▪ 08/2014 bis 11/2016	präsymptomatischer Therapiebeginn: ▪ Behandlungsdauer: bis zu 5 Jahre und anschließende Nachbeobachtungs- dauer: 3 Monate  symptomatischer Therapiebeginn: ▪ geplante Behandlungsdauer: 10 Monate <sup>b</sup> ▪ Nachbeobachtungs- dauer: 3 Monate	Gesamtüberleben, dauerhafte Beatmung, Erreichen motorischer Meilensteine (HINE-2), (S)UE
<p>a: präsymptomatischer Therapiebeginn: Kinder aus der Studie NURTURE, die 2 <i>SMN2</i>-Kopien aufwiesen; fröhsymptomatischer Therapiebeginn: Kinder aus der Studie ENDEAR, die 2 <i>SMN2</i>-Kopien aufwiesen und deren Therapie mit Nusinersen innerhalb <math>\leq 12</math> Wochen nach Symptombeginn begann</p> <p>b: Die Studie wurde nach einer geplanten Interimsanalyse vorzeitig beendet aufgrund eines Wirksamkeitsnachweises von Nusinersen. Die mittlere Beobachtungsdauer zum finalen Datenschnitt am 16.12.2016 betrug 40 (Minimum 1; Maximum 63) Wochen. Die Kinder werden auf Wunsch in der Studie SHINE weiterbehandelt und -beobachtet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; HINE-2: Hammersmith Infant Neurological Examination – Subscale 2; N: Patientenzahl; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis</p>							

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in der eingeschlossenen Studie (Vergleich prä- vs. fröhsymptomatischen Therapiebeginn)

Studie	Präsymptomatischer Therapiebeginn	Fröhsymptomatischer Therapiebeginn
Biogen 2019 <sup>a</sup>	<p><u>Therapieschema der Studie NURTURE:</u>                      intrathekale Injektion von Nusinersen an Tag 1, 15, 29, 64, 183 und dann alle 4 Monate                      altersunabhängige Dosis von 12 mg<sup>b</sup></p> <p>+</p> <p>Best supportive Care;                      dies umfasste medikamentöse und nicht medikamentöse Maßnahmen. zur Behandlung von UEs oder zur Gewährleistung einer adäquaten supportiven Behandlung</p>	<p><u>Therapieschema der Studie ENDEAR:</u>                      intrathekale Injektion von Nusinersen an Tag 1, 15, 29, 64, 183 und 302                      Die Dosis von 12 mg bei einem Alter <math>\geq 2</math> Jahre wurde anhand des geschätzten altersentsprechenden CSF-Volumens angepasst, sodass kleineren Kindern eine entsprechend geringere Dosis appliziert wurde.</p> <p>+</p> <p>Best supportive Care;                      dies umfasste standardisierte medikamentöse und nicht medikamentöse supportive Maßnahmen, z. B. Behandlung von UEs, Maßnahmen im respiratorischen und gastrointestinalen Bereich sowie Ernährung</p>
<p>a: präsymptomatischer Therapiebeginn: Kinder aus der Studie NURTURE, die 2 <i>SMN2</i>-Kopien aufwiesen;                      fröhsymptomatischer Therapiebeginn: Kinder aus der Studie ENDEAR, die 2 <i>SMN2</i>-Kopien aufwiesen und deren Therapie mit Nusinersen innerhalb <math>\leq 12</math> Wochen nach Symptombeginn begann</p> <p>b: Bis zum März 2017 (Protokollversion 6) wurde die Dosis anhand des geschätzten altersentsprechenden CSF-Volumens angepasst, sodass kleineren Kindern eine entsprechend geringere Dosis appliziert wurde.</p> <p>CSF: Cerebrospinalflüssigkeit; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 19: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Biogen 2019 <sup>a</sup>	<b>Präsymptomatischer Therapiebeginn:</b>	
	<u>Wesentliche Kriterien der Studie NURTURE:</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter ≤ 6 Wochen bei 1. Dosis</li> <li>▪ 5q-assozierte SMA aufgrund einer homozygoten Gendeletion oder Mutation oder Compound-heterozygoten Mutation</li> <li>▪ 2 oder 3 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens</li> <li>▪ adäquater Ernährungsstatus</li> <li>▪ Körpergewicht ≥ 3. Perzentil nach länderspezifischem Richtwert</li> <li>▪ Gestationsalter 37 bis 42 Wochen bei Geburt (34 bis 42 Wochen bei Mehrlingsschwangerschaft)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hypoxämie (Sauerstoffsättigung &lt; 96 %, ohne Beatmung)</li> <li>▪ SMA-Symptome bei Screening oder unmittelbar vor der 1. Dosis</li> <li>▪ Infekte mit notwendiger systemischer antiviraler oder antimikrobieller Therapie</li> <li>▪ akutes Lungenversagen neonatal</li> <li>▪ Hirn- oder Rückenmarkserkrankungen, die das Durchführen der Lumbalpunktionen, die Zirkulation der cerebrospinalen Flüssigkeit oder Beurteilung der Sicherheit beeinflusst hätten</li> <li>▪ Implantat eines ZNS-Katheters oder eines Shunts zur Drainage der cerebrospinalen Flüssigkeit</li> <li>▪ medikamentöse Vorbehandlung der SMA</li> </ul>
	<u>Zusätzliche Kriterien für die Studie Biogen 2019:</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kinder mit 2 <i>SMN2</i>-Kopien</li> </ul>	-
	<b>Frühsymptomatischer Therapiebeginn:</b>	
	<u>Wesentliche Kriterien der Studie ENDEAR:</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter ≤ 7 Monate</li> <li>▪ 5q-assozierte spinale Muskelatrophie aufgrund einer Gendeletion oder Compound-heterozygoten Deletion oder Mutation im <i>SMN1</i>-Gen</li> <li>▪ 2 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens</li> <li>▪ Krankheitsbeginn im Alter von ≤ 6 Monaten</li> <li>▪ adäquater Ernährungsstatus</li> <li>▪ Körpergewicht ≥ 3. Perzentil nach länderspezifischem Richtwert</li> <li>▪ Gestationsalter 37 bis 42 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hypoxämie (Sauerstoffsättigung &lt; 96 %, ohne Beatmung)</li> <li>▪ SMA-Symptome bei Geburt oder innerhalb der 1. Lebenswoche</li> <li>▪ Infekte mit notwendiger systemischer antiviraler oder antimikrobieller Therapie</li> <li>▪ Hirn- oder Rückenmarkserkrankungen, z. B. Tumoren oder Erkrankungen mit Einfluss auf die Zirkulation der cerebrospinalen Flüssigkeit</li> <li>▪ Implantat eines ZNS-Katheters</li> <li>▪ medikamentöse Vorbehandlung der SMA</li> </ul>
	<u>Zusätzliche Kriterien für die Studie Biogen 2019:</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dauer zwischen Symptombeginn und Therapiebeginn ≤ 12 Wochen</li> </ul>	-
<p>a: präsymptomatischer Therapiebeginn: Kinder aus der Studie NURTURE, die 2 <i>SMN2</i>-Kopien aufwiesen; frühsymptomatischer Therapiebeginn: Kinder aus der Studie ENDEAR, die 2 <i>SMN2</i>-Kopien aufwiesen und deren Therapie mit Nusinersen innerhalb ≤ 12 Wochen nach Symptombeginn begann</p> <p>SMA: spinale Muskelatrophie; <i>SMN1</i>: Survival Motor Neuron 1; <i>SMN2</i>: Survival Motor Neuron 2; ZNS: zentrales Nervensystem</p>		

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulation (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn)

Studie	Kohorte	Präsymptomatischer Therapiebeginn	Frühsymptomatischer Therapiebeginn
<b>Charakteristika</b>			
<b>Biogen 2019<sup>a</sup></b>			
N		15	34
Geschlecht [w / m], %		47 / 53 <sup>b</sup>	53 / 47 <sup>b</sup>
Alter bei Studieneinschluss [Wochen], MW (SD) <sup>c</sup>		2 (1)	16 (6)
Alter bei Diagnose [Wochen], MW (SD)		2 (1) <sup>c, d</sup>	11 (5) <sup>e</sup>
Alter bei Symptombeginn [Wochen], MW (SD)		- <sup>f</sup>	8 (4) <sup>e</sup>
Alter bei Therapiebeginn [Wochen], MW (SD) <sup>c</sup>		3 (1)	18 (6)
Alter bei letzter Therapiegabe [Wochen], MW (SD) <sup>c</sup>		111 (28)	46 (14)
Anzahl der Therapiegaben, MW (SD)		9,80 (1,61)	4,94 (1,2)
Alter bei letztem Follow-up [Wochen], MW (SD) <sup>c</sup>		110 (24)	57 (16)
Therapieabbrucher <sup>g</sup> , n (%)		0 (0)	0 (0) <sup>h</sup>
<p>a: präsymptomatischer Therapiebeginn: Kinder aus der Studie NURTURE, die 2 <i>SMN2</i>-Kopien aufwiesen; frühsymptomatischer Therapiebeginn: Kinder aus der Studie ENDEAR, die 2 <i>SMN2</i>-Kopien aufwiesen und deren Therapie mit Nusinersen innerhalb <math>\leq 12</math> Wochen nach Symptombeginn begann</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: In den Herstellerunterlagen finden sich Angaben in unterschiedlichen Zeiteinheiten. Zur Vereinheitlichung wurden alle in Wochen ausgedrückt.</p> <p>d: Alter bei Diagnose basiert bei präsymptomatischen Kindern auf dem Datum bei Studieneinschluss.</p> <p>e: Laut Herstellerunterlagen ist das Alter in Monaten angegeben. Aus Plausibilitätsgründen (vorliegende Daten zur ENDEAR-Studie) wird davon ausgegangen, dass es sich stattdessen um Wochen handelt.</p> <p>f: Alter bei Symptombeginn wurde im Rahmen der Studie NURTURE nicht zu Baseline erhoben.</p> <p>g: ohne Kinder, die im Studienverlauf verstarben</p> <p>h: Die Studie ENDEAR wurde aufgrund eines frühzeitigen Wirksamkeitsnachweises abgebrochen. Dadurch konnte bei 18 Kindern (53 %) die vorgeschriebene Studienmedikation nicht zu Ende gegeben werden.</p> <p>m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Kinder; n: Anzahl Kinder in Kategorie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>			

### A3.3.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

#### A3.3.1.2.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials der Studie zum früh- versus spätsymptomatischen Therapiebeginn ist in der folgenden Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
ENDEAR	ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>	unklar <sup>b</sup>	ja	niedrig
a: Die Therapie wurde unverblindet verabreicht. Keine Angaben zu weiterbehandelnden Personen b: Anhänge und Kapitel des Studienberichts wurden nicht übermittelt.							

#### A3.3.1.2.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn

Auf eine tabellarische Einschätzung des Verzerrungspotenzials anhand verschiedener Kriterien wurde bei dieser Teil-Fragestellung verzichtet, da ausschließlich Daten aus 1 retrospektiven vergleichenden Studie herangezogen werden konnten. Aufgrund des Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als hoch anzusehen.

### A3.3.2 Patientenrelevante Endpunkte

Im Folgenden werden für den Vergleich frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn je Endpunkt jeweils die Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse sowie die Ergebnisse der Subgruppen tabellarisch dargestellt. Für den Vergleich präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn erfolgt ausschließlich eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wurde für alle berichteten Endpunkte aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und damit einhergehend eines hoch einzuschätzenden, endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials ebenfalls als hoch bewertet (siehe Abschnitt A3.3.1.2).

#### A3.3.2.1 Kombiniertes Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung

##### A3.3.2.1.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn

Der kombinierte Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung umfasste die Ereignisse Tod und eine Beatmung über  $\geq 16$  Stunden pro Tag durchgehend für  $> 21$  Tage bei gleichzeitiger Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheotomie. Akute reversible

Ereignisse waren prädefiniert und jeder Fall wurde durch ein verblindetes, zentrales und unabhängiges Gremium (Endpoint Adjudication Committee) geprüft.

**Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung**

Tabelle 22: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: kombinierter Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
ENDEAR	niedrig	ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch

a: keine Angaben zur Verteilung der Begleitbehandlung in den Subgruppen; aus den Angaben für die Gesamtpopulation geht hervor, dass vielfältige Begleitbehandlungen erfolgten  
 ITT: Intention to treat



**Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung**

Tabelle 23: Ergebnisse – kombinierter Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn)

Subgruppe	Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen (frühsymptomatischer Therapiebeginn)				Krankheitsdauer > 12 Wochen (spätsymptomatischer Therapiebeginn)				Interaktionstest		
	Nusinersen		Scheinbehandlung		Nusinersen vs. Scheinbehandlung		Nusinersen vs. Scheinbehandlung				
Studie	N	10 %-Quantil der Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	10 %-Quantil der Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI]; p-Wert	N	10 %-Quantil der Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	10 %-Quantil der Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI]; p-Wert	p-Wert
Endpunkt	Kinder mit Ereignis n (%)		Kinder mit Ereignis n (%)			Kinder mit Ereignis n (%)		Kinder mit Ereignis n (%)			
<b>ENDEAR</b>											
kombinierter Endpunkt	34	29,0 [k. A.] <sup>b</sup> 6 (18)	18	6,0 [k. A.] <sup>b</sup> 12 (67)	0,16 [0,06; 0,44]; < 0,001 <sup>b, c</sup>	46	7,9 [k. A.] <sup>b</sup> 25 (54)	23	4,3 [k. A.] <sup>b</sup> 16 (70)	0,82 [0,43; 1,54]; 0,533 <sup>b, c</sup>	0,008 <sup>d</sup>
Komponente Zeit bis Tod <sup>b, e</sup>	34	n. e. 3 (9)	18	10 [k. A.] 7 (39)	0,22 [0,06; 0,86]; 0,030 <sup>c</sup>	46	12,0 [k. A.] 10 (22)	23	5,1 [k. A.] 9 (39)	0,46 [0,18; 1,12]; 0,088 <sup>c</sup>	0,383 <sup>d</sup>
Komponente Zeit bis dauerhafte Beatmung <sup>e</sup>	34	k. A. 3 (9)	18	k. A. 6 (33)	0,16 [0,04; 0,63]; 0,009 <sup>f</sup>	46	k. A. 15 (33)	23	k. A. 7 (30)	1,00 [0,41; 2,45]; 0,997 <sup>f</sup>	0,040
<p>a: Die mediane Zeit und das 25 %-Quantil der Zeit bis zum Ereignis wurden in mindestens 1 Behandlungsgruppe nicht erreicht, daher wurden die Ergebnisse zum 10 %-Quantil dargestellt.</p> <p>b: Die Daten stammen aus unveröffentlichten Dokumenten des Herstellers.</p> <p>c: Cox-Regression adjustiert für die Krankheitsdauer zum Studieneinschluss</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: Gesamtzahl der Ereignisse im Studienverlauf</p> <p>f: Cox-Regression</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; n. e.: nicht erreicht; vs.: versus</p>											

Der Interaktionstest zeigt eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen früh- und spätsymptomatischer Therapiebeginn (Krankheitsdauer  $\leq 12$  /  $> 12$  Wochen) bei Kindern mit infantiler SMA ( $p = 0,008$ ). Der Effekt zugunsten von Nusinersen beim früh-symptomatischen Therapiebeginn (HR: 0,16; 95 %-KI: [0,06; 0,44];  $p < 0,001$ ) war dabei statistisch signifikant im Gegensatz zum nicht statistisch signifikanten Unterschied beim spätsymptomatischen Therapiebeginn (HR: 0,82; 95 %-KI: [0,43; 1,54];  $p = 0,533$ ). Die HRs der Einzelkomponenten und des kombinierten Endpunkts wurden in den Dokumenten unterschiedlich berechnet. Die Ergebnisse der Einzelkomponenten zeigen, dass der Effekt des kombinierten Endpunkts nicht nur auf 1 der Einzelkomponenten basiert.

### A3.3.2.1.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn

Der kombinierte Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung wurde beim Hersteller nicht angefragt. Es lagen somit keine Daten vor.

### A3.3.2.2 Gesamtüberleben

#### A3.3.2.2.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen verwertbare Ergebnisse aus der Studie ENDEAR für die berichtsrelevanten Subgruppen vor. Dieser Endpunkt wird als Teilkomponente des kombinierten Endpunkts Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung berücksichtigt und dargestellt (siehe Abschnitt A3.3.2.1).

#### A3.3.2.2.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt.

Tabelle 24: Ergebnisse – Mortalität (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn)

Kohorte	Präsymptomatischer Therapiebeginn		Frühsymptomatischer Therapiebeginn		Prä- vs. frühsymptomatisch		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]; Kinder mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]; Kinder mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup>	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Biogen 2019<sup>b</sup></b>							
Im Lebensalter von 1 Jahr <sup>c</sup>	15	n. e. [n. e.; n. e.]; 0 (0)	34	n. e. [n. e.; n. e.]; 3 (9)	0	[0; $\infty$ )	> 0,999
a: Cox-Modell							
b: präsymptomatischer Therapiebeginn: Kinder aus der Studie NURTURE, die 2 <i>SMN2</i> -Kopien aufwiesen; frühsymptomatischer Therapiebeginn: Kinder aus der Studie ENDEAR, die 2 <i>SMN2</i> -Kopien aufwiesen und deren Therapie mit Nusinersen innerhalb $\leq 12$ Wochen nach Symptombeginn begann							
c: Unterschied in den Erhebungszeitpunkten zwischen den Kohorten maximal 10 %							
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; n. e.: nicht erreicht							

### **A3.3.2.3 Krankheitsspezifisches Überleben**

#### **A3.3.2.3.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn**

Zum Endpunkt krankheitsspezifisches Überleben lagen keine Ergebnisse für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer vor.

#### **A3.3.2.3.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn**

Zum Endpunkt krankheitsspezifisches Überleben erfolgte beim Hersteller keine Anfrage, da aus den zugrunde liegenden Studien ENDEAR und NURTURE keine entsprechenden Ergebnisse zu erwarten waren.

### **A3.3.2.4 Erreichen motorischer Meilensteine**

#### **A3.3.2.4.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn**

Zu dem Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine wurde von den 2 in der Studie verwendeten Instrumenten der HINE-2 in Form von Responderanalysen in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Die Definition der Gesamtscore-Responder basierte auf 7 von 8 einzelnen Meilensteinkategorien des HINE-2, die jeweils anhand von Skalen von 3 bis 5 möglichen Entwicklungsstufen gemessen werden. Das bewusste Greifen wurde von der Studiengruppe aus den Analysen ausgeschlossen, da dieser motorische Meilenstein auch von Kindern mit SMA ohne Behandlung zu großen Teilen erreicht werden kann. Als Gesamtscore-Responder wurden Kinder gewertet, die die folgenden Kriterien erfüllten: (1)  $\geq 1$ -Punkt-Verbesserung in den Kategorien Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Robben / Krabbeln, Stehen oder Laufen oder  $\geq 2$ -Punkt-Verbesserung in der Kategorie Strampeln und / oder Erreichen des Maximalscores in der Kategorie Strampeln, (2) mehr Kategorien mit einer Verbesserung als Kategorien mit einer Verschlechterung. Verstorbene Kinder sowie Studienabbrecher wurden dabei als Non-Responder gewertet.

Diese Form der Gesamtscore-Responder-Auswertung erlaubt keine eindeutige Interpretation der Ergebnisse, da Kinder, die als Responder definiert waren, zeitgleich Verbesserungen und Verschlechterungen in den einzelnen Kategorien erfahren konnten und hier zudem die Art der in den Kategorien untersuchten motorischen Fähigkeiten von unterschiedlich hoher Bedeutung für die Entwicklung sein kann. Gemeinsam mit den Ergebnissen zu den einzelnen motorischen Meilensteinkategorien (Items) konnten diese Daten jedoch interpretiert werden (siehe Abschnitt 4.3.4.4 und Tabelle 26).

Responder bei den einzelnen Items waren analog zu den Einzelteilen beim Gesamtscore definiert ( $\geq 1$ -Punkt-Verbesserung in allen Kategorien mit Ausnahme der Kategorie Strampeln mit  $\geq 2$ -Punkt-Verbesserung; verstorbene Kinder sowie Studienabbrecher wurden als Non-Responder gewertet).

**Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine**

Tabelle 25: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Erreichen motorischer Meilensteine (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
ENDEAR	niedrig	ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
a: keine Angaben zur Verteilung der Begleitbehandlung in den Subgruppen; aus den Angaben für die Gesamtpopulation geht hervor, dass vielfältige Begleitbehandlungen erfolgten ITT: Intention to treat						

**Ergebnisse zum Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine**

Tabelle 26: Ergebnisse – Responder Erreichen motorischer Meilensteine HINE-2 (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn)

Subgruppe	Erkrankungsdauer ≤ 12 Wochen (frühsymptomatischer Therapiebeginn)							Erkrankungsdauer > 12 Wochen (spätsymptomatischer Therapiebeginn)						Inter- aktionstest  p-Wert	
	Nusinersen		Schein- behandlung		Scheinbehandlung vs. Nusinersen			Nusinersen		Schein- behandlung		Scheinbehandlung vs. Nusinersen			
	N	n (%)	N	n (%)	RD <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>	N	n (%)	N	n (%)	RD <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>b</sup>		p-Wert <sup>c</sup>
<b>ENDEAR</b>															
HINE-2 gesamt	34	24 (71)	18	0 (0)	0,71	[0,55; 0,86]	< 0,001	46	17 (37)	23	0 (0)	0,37	[0,23; 0,51]	< 0,001	0,003
Strampeln <sup>d</sup>	32 <sup>e</sup>	10 (31)	16 <sup>e</sup>	0 (0)	–	–	–	41 <sup>e</sup>	2 (5)	21 <sup>e</sup>	0 (0)	–	–	–	–
Kopfkontrolle <sup>f</sup>	32 <sup>e</sup>	21 (66)	16 <sup>e</sup>	0 (0)	–	–	–	41 <sup>e</sup>	12 (29)	21 <sup>e</sup>	0 (0)	–	–	–	–
Drehen <sup>f</sup>	32 <sup>e</sup>	18 (56)	16 <sup>e</sup>	0 (0)	–	–	–	41 <sup>e</sup>	7 (17)	21 <sup>e</sup>	1 (5)	–	–	–	–
Sitzen <sup>f</sup>	32 <sup>e</sup>	16 (50)	16 <sup>e</sup>	0 (0)	–	–	–	41 <sup>e</sup>	5 (12)	21 <sup>e</sup>	0 (0)	–	–	–	–
Krabbeln <sup>f</sup>	32 <sup>e</sup>	6 (19)	16 <sup>e</sup>	0 (0)	–	–	–	41 <sup>e</sup>	2 (5)	21 <sup>e</sup>	0 (0)	–	–	–	–
Stehen <sup>f</sup>	32 <sup>e</sup>	5 (16)	16 <sup>e</sup>	0 (0)	–	–	–	41 <sup>e</sup>	2 (5)	21 <sup>e</sup>	0 (0)	–	–	–	–
Gehen <sup>f</sup>	32 <sup>e</sup>	0 (0)	16 <sup>e</sup>	0 (0)	–	–	–	41 <sup>e</sup>	0 (0)	21 <sup>e</sup>	0 (0)	–	–	–	–
<p>a: Da keine Ereignisse in der Kontrollgruppe auftraten, wurde auf eine Berechnung eines relativen Effektmaßes (OR) verzichtet und stattdessen die Risikodifferenz (RD) herangezogen; eigene Berechnung.</p> <p>b: eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>c: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [93]])</p> <p>d: Responder: Verbesserung um ≥ 2 Punkte auf der Skala von insgesamt 5 Entwicklungsstufen; verstorbene Kinder sowie Studienabbrecher wurden als Non-Responder bewertet</p> <p>e: Anzahl ausgewerteter Kinder im Efficacy Set mit mindestens 6-monatiger (Studientag 183) Nachbeobachtung</p> <p>f: Responder: Verbesserung um ≥ 1 Punkt auf der Skala von insgesamt 3 bis 5 Entwicklungsstufen; verstorbene Kinder sowie Studienabbrecher wurden als Non-Responder bewertet</p> <p>HINE-2: Hammersmith Infant Neurological Examination – Subscale 2; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; RD: Risikodifferenz; vs.: versus</p>															

### A3.3.2.4.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu dem Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine dargestellt.

Tabelle 27: Ergebnisse – HINE-2 (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn)

Kohorte Zeitpunkt (Lebensalter)	Präsymptomatischer Therapiebeginn		Frühsymptomatischer Therapiebeginn		Prä- vs. frühsymptomatisch			
	N <sup>a</sup>	Messwerte zum Zeitpunkt	N <sup>a</sup>	Messwerte zum Zeitpunkt	MD <sup>b</sup>	[95 %-KI]	p-Wert	
		MW    SD		MW    SD				
<b>Biogen 2019<sup>c</sup></b>								
Zu Studienbeginn	15	2,67    1,59	34	1,15    1,10	1,52	[0,58; 2,46]	0,003	
Im Lebensalter von 1 Jahr <sup>d</sup>	15	19,67    4,15	14	5,86    3,16	13,81	[11,01; 16,61]	< 0,001	
				Hedges' g <sup>e</sup> :	3,62	[2,38; 4,86]		
a: Anzahl der Kinder, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Anzahlen basieren. b: ITT-Auswertung c: präsymptomatischer Therapiebeginn: Kinder aus der Studie NURTURE, die 2 <i>SMN2</i> -Kopien aufwiesen; frühsymptomatischer Therapiebeginn: Kinder aus der Studie ENDEAR, die 2 <i>SMN2</i> -Kopien aufwiesen und deren Therapie mit Nusinersen innerhalb $\leq 12$ Wochen nach Symptombeginn begann d: Unterschied in den Erhebungszeitpunkten zwischen den Kohorten maximal 10 % e: eigene Berechnung HINE-2: Hammersmith Infant Neurological Examination – Subscale 2; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; n. b.: nicht berechnet; SD: Standardabweichung								

Zu den HINE-2-Einzelitems Drehen, Krabbeln, Stehen und Gehen wurden beim Hersteller Abbildungen zum Erreichen des höchsten Levels („dreht sich im Sitzen“, „krabbelt auf Händen und Knien“, „steht ohne Hilfe“ und „geht selbstständig“) angefragt. Abbildung 3, Abbildung 4, Abbildung 5 und Abbildung 6 zeigen die Anzahl der Kinder, die den Maximalscore des jeweiligen Einzelitems des HINE-2 erreichen beziehungsweise nicht erreichen.

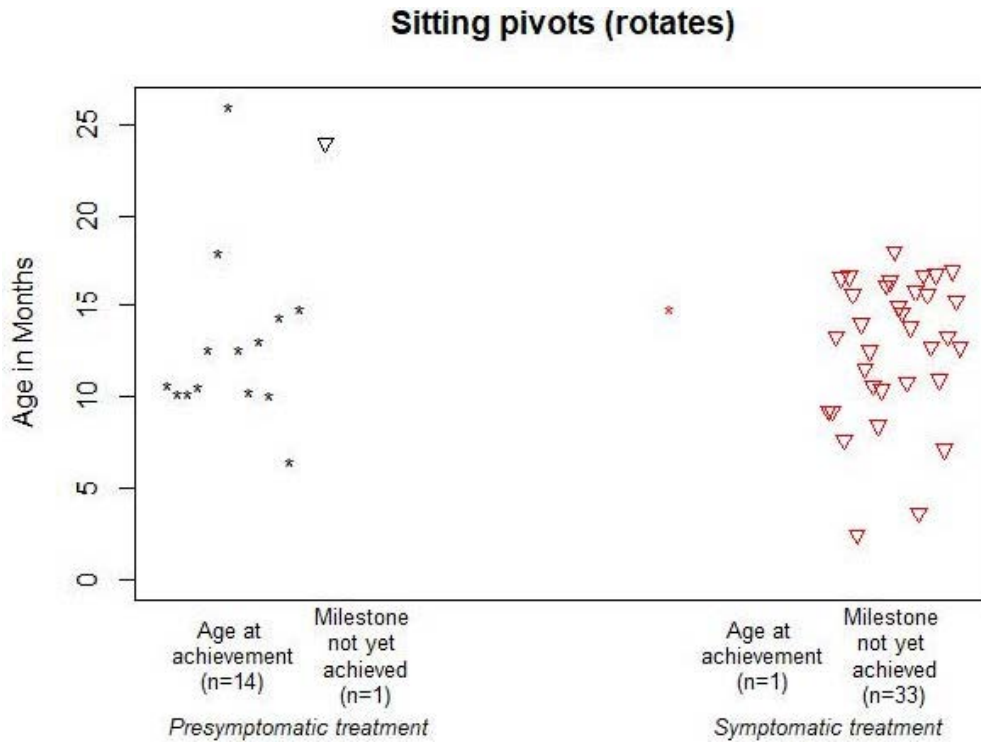


Abbildung 3: Responder Erreichen des Maximalscores beim Einzelitem Drehen („dreht sich im Sitzen“) des HINE-2 (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn [27])

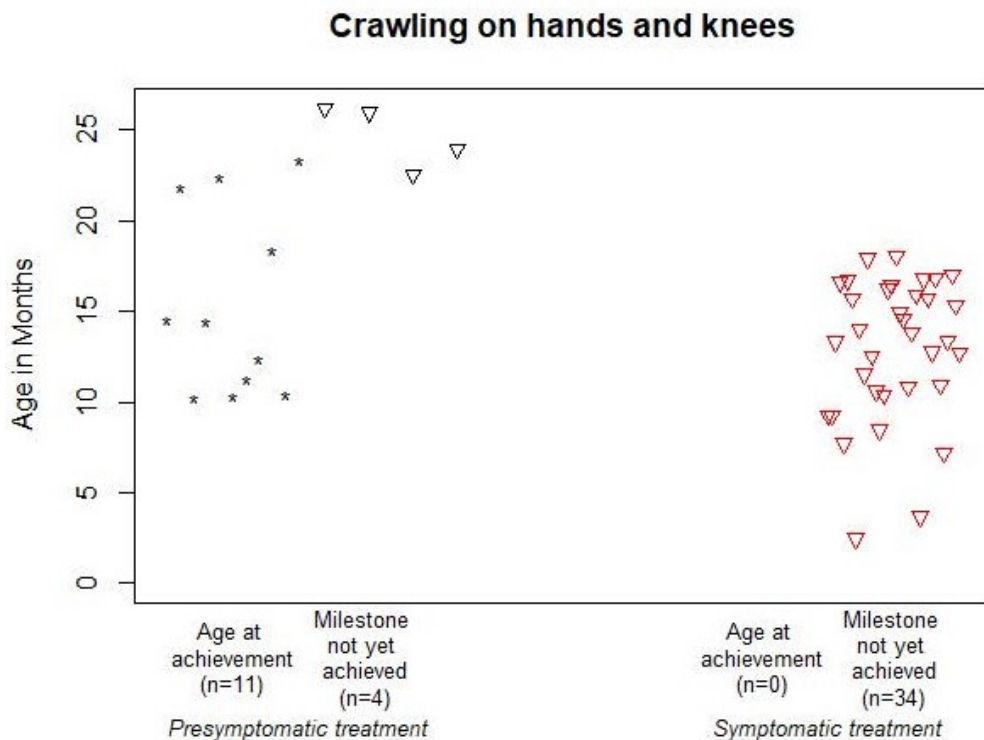


Abbildung 4: Responder Erreichen des Maximalscores beim Einzelitem Krabbeln („krabbelt auf Händen und Knien“) des HINE-2 (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn [27])

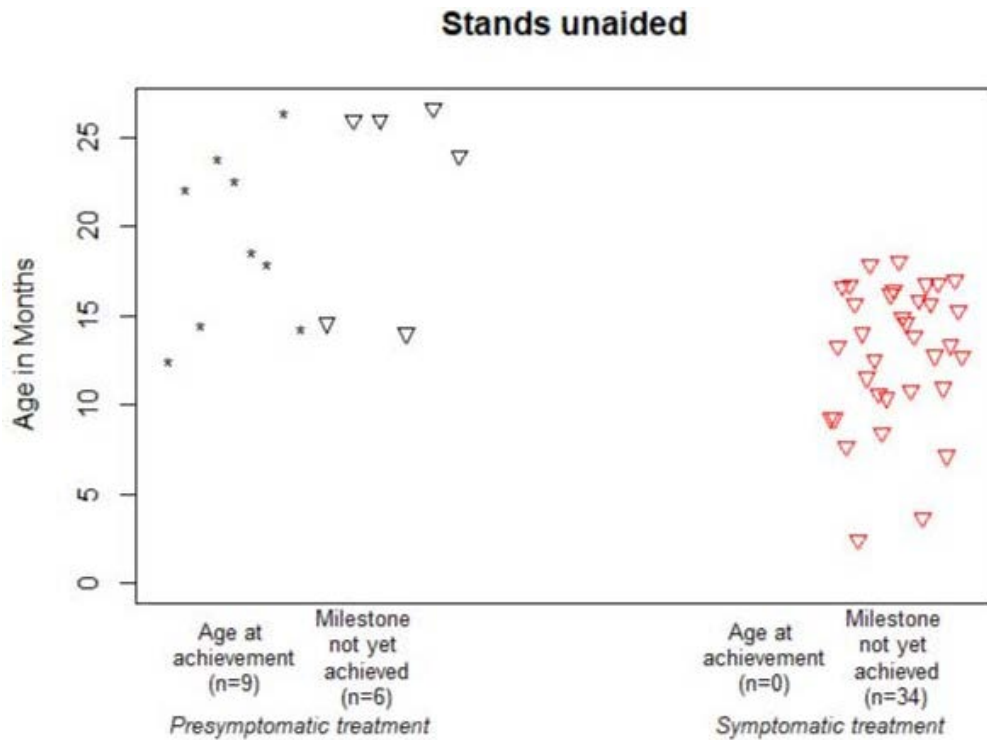


Abbildung 5: Responder Erreichen des Maximalscores beim Einzelitem Stehen („steht ohne Hilfe“) des HINE-2 (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn [27])

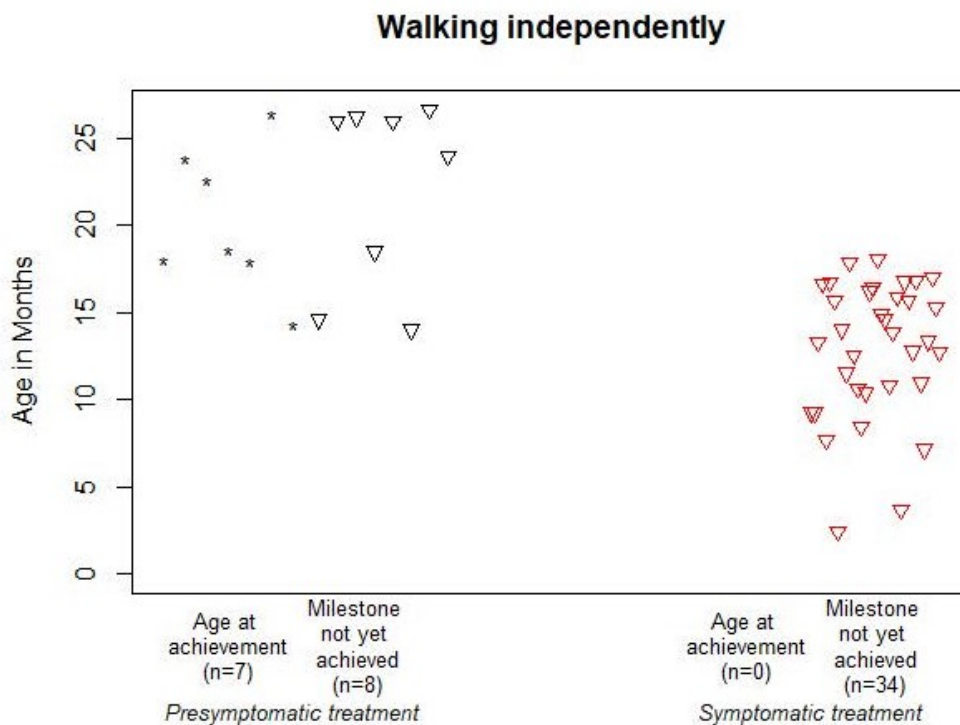


Abbildung 6: Responder Erreichen des Maximalscores beim Einzelitem Gehen („geht selbstständig“) des HINE-2 (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn [27])



### **A3.3.2.5 Entwicklungs- und Wachstumsstörungen**

#### **A3.3.2.5.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn**

Neben dem Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine wurden in der Studie ENDEAR weitere Entwicklungs- und Wachstumsstörungen mittels HINE (Subskalen 1 und 3) erhoben. Für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer lagen keine verwertbaren Daten vor.

#### **A3.3.2.5.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn**

Der Endpunkt Entwicklungs- und Wachstumsstörungen wurde beim Hersteller nicht angefragt. Es lagen somit keine Daten vor.

### **A3.3.2.6 Krankenhausaufenthalte**

#### **A3.3.2.6.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn**

Für den Endpunkt Krankenhausaufenthalte lagen Daten für die berichtsrelevanten Subgruppen vor [26]. Berichtet wurde die Rate von Hospitalisierungen pro Jahr. Dazu wurde die Gesamtzahl der Ereignisse in Bezug zu den Patientenjahren mittels Rate Ratio verglichen, ohne die Abhängigkeit von wiederholten Ereignissen, wie z. B. mehrfachen Krankenhausaufenthalten eines Kindes zu berücksichtigen. Diese Auswertung wurde daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Angaben, für wie viele Kinder in den jeweiligen Subgruppen überhaupt eine Hospitalisierung erfolgte, lagen nicht vor.

#### **A3.3.2.6.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn**

Der Endpunkt Krankenhausaufenthalte wurde beim Hersteller nicht angefragt. Es lagen somit keine Daten vor.

### **A3.3.2.7 Atemnot**

#### **A3.3.2.7.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn**

Atemnot wurde im Rahmen der Studie als UE (Preferred Term) erfasst. Für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer lagen keine Daten vor.

#### **A3.3.2.7.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn**

Der Endpunkt Atemnot wurde beim Hersteller nicht angefragt. Es lagen somit keine Daten vor.

### **A3.3.2.8 Dauerhafte Beatmung**

#### **A3.3.2.8.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn**

Der Endpunkt Beatmung wurde in der Studie über den kombinierten Endpunkt hinaus in 5 unterschiedlichen Operationalisierungen erhoben, darunter 2 zur dauerhaften Beatmung. Für die berichtsrelevanten Subgruppen lagen Ergebnisse zu beiden Operationalisierungen zur dauerhaften Beatmung vor. Herangezogen wurden die Daten zur Operationalisierung Zeit bis

zur dauerhaften Beatmung, die als Teilkomponente des kombinierten Endpunkts Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung berücksichtigt wurde. Die Ergebnisse der Teilkomponente finden sich in Tabelle 23 in Abschnitt A3.3.2.1.

### A3.3.2.8.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu dem Endpunkt dauerhafte Beatmung dargestellt.

Tabelle 28: Ergebnisse – dauerhafte Beatmung (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn)

Kohorte	Präsymptomatischer Therapiebeginn		Frühsymptomatischer Therapiebeginn		Prä- vs. frühsymptomatisch		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]; Kinder mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]; Kinder mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup>	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Biogen 2019<sup>b</sup></b>							
Im Lebensalter von 1 Jahr <sup>c</sup>	15	n. e. [n. e.; n. e.]; 0 (0)	34	n. e. [n. e.; n. e.]; 2 (6)	0	[0; ∞)	> 0,999
a: Cox-Modell b: präsymptomatischer Therapiebeginn: Kinder aus der Studie NURTURE, die 2 <i>SMN2</i> -Kopien aufwiesen; frühsymptomatischer Therapiebeginn: Kinder aus der Studie ENDEAR, die 2 <i>SMN2</i> -Kopien aufwiesen und deren Therapie mit Nusinersen innerhalb ≤ 12 Wochen nach Symptombeginn begann c: Unterschied in den Erhebungszeitpunkten zwischen den Kohorten maximal 10 % HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; n. b.: nicht berechnet; n. e.: nicht erreicht							

### A3.3.2.9 Schwerwiegende respiratorische Ereignisse

#### A3.3.2.9.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn

Der Endpunkt schwerwiegende respiratorische Ereignisse wurde in der Studie ENDEAR erfasst und war definiert als alle UEs, die während des gesamten Studienzeitraums in die Systemorganklasse (SOC) der Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums als primäre SOC oder sekundäre SOC und als schwerwiegend eingestuft wurden. Seltene Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Untersuchungen wurden dabei nicht berücksichtigt.

Für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer lagen Daten lediglich in Form des p-Werts des Interaktionstests zum Effektmaß Rate Ratio vor. Dazu wurde die Gesamtzahl der Ereignisse in Bezug zu den Patientenjahren mittels Rate Ratio verglichen, ohne die Abhängigkeit von Ereignissen innerhalb eines Kindes zu berücksichtigen. Angaben, wie viele Kinder in den jeweiligen Subgruppen ein oder mehrere Ereignisse hatten, lagen nicht vor. Diese Auswertung wurde daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

### A3.3.2.9.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn

Der Endpunkt schwerwiegende respiratorische Ereignisse wurde beim Hersteller nicht angefragt. Es lagen somit keine Daten vor.

### A3.3.2.10 (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

#### A3.3.2.10.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs sowie Therapieabbruch wegen UEs dargestellt.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

#### Verzerrungspotenzial zu SUEs

Tabelle 29: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
ENDEAR	niedrig	ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
a: Keine Angaben zur Verteilung der Begleitbehandlung in den Subgruppen; aus den Angaben für die Gesamtpopulation geht hervor, dass vielfältige Begleitbehandlungen erfolgten. ITT: Intention to treat						

**Ergebnisse zu SUEs**

Tabelle 30: Ergebnisse – schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn)

Subgruppe	Erkrankungsdauer ≤ 12 Wochen (frühsymptomatischer Therapiebeginn)							Erkrankungsdauer > 12 Wochen (spätsymptomatischer Therapiebeginn)							Inter- aktions- test
	Nusinersen		Scheinbehand- lung		Scheinbehandlung vs. Nusinersen			Nusinersen		Schein- behandlung		Scheinbehandlung vs. Nusinersen			
	N	n (%)	N	n (%)	OR	[95 %-KI]	p-Wert	N	n (%)	N	n (%)	OR	[95 %-KI]	p-Wert	
<b>ENDEAR</b>															
mindestens 1 SUE	34	25 (74)	18	17 (94)	0,16	[0,02; 1,41]	0,100	46	36 (78)	23	22 (96)	0,16	[0,02; 1,37]	0,095	0,999
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis															

**Schwere unerwünschte Ereignisse****Verzerrungspotenzial zu schweren unerwünschten Ereignissen**

Tabelle 31: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: schwere unerwünschte Ereignisse (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn)

Studie	Endpunkt- übergreifendes Verzerrungs- potenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunkt- spezifisches Verzerrungs- potenzial
ENDEAR	niedrig	ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
a: Keine Angaben zur Verteilung der Begleitbehandlung in den Subgruppen; aus den Angaben für die Gesamtpopulation geht hervor, dass vielfältige Begleitbehandlungen erfolgten. ITT: Intention to treat						

**Ergebnisse zu schweren unerwünschten Ereignissen**

Tabelle 32: Ergebnisse – schwere unerwünschte Ereignisse (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn)

Subgruppe	Erkrankungsdauer ≤ 12 Wochen (frühsymptomatischer Therapiebeginn)							Erkrankungsdauer > 12 Wochen (spätsymptomatischer Therapiebeginn)							Interaktions- test	
	Nusinersen		Schein- behandlung		Scheinbehandlung vs. Nusinersen			Nusinersen		Schein- behandlung		Scheinbehandlung vs. Nusinersen				p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	OR	[95 %-KI]	p-Wert	N	n (%)	N	n (%)	OR	[95 %-KI]	p-Wert		
<b>ENDEAR</b>																
mindestens 1 schweres UE	34	18 (53)	18	16 (89)	0,14	[0,03; 0,71]	0,017	46	27 (59)	23	17 (74)	0,50	[0,17; 1,51]	0,219	0,203	

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis

**Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse****Verzerrungspotenzial zu Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse**

Tabelle 33: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn)

Studie	Endpunkt- übergreifendes Verzerrungs- potenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunkt- spezifisches Verzerrungs- potenzial
ENDEAR	niedrig	ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch

a: Keine Angaben zur Verteilung der Begleitbehandlung in den Subgruppen; aus den Angaben für die Gesamtpopulation geht hervor, dass vielfältige Begleitbehandlungen erfolgten  
ITT: Intention to treat

**Ergebnisse zu Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse**

Tabelle 34: Ergebnisse – Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn)

Subgruppe	Erkrankungsdauer ≤ 12 Wochen (frühsymptomatischer Therapiebeginn)						Erkrankungsdauer > 12 Wochen (spätsymptomatischer Therapiebeginn)						Interaktions- test  p-Wert		
	Nusinersen		Schein- behandlung		Scheinbehandlung vs. Nusinersen		Nusinersen		Schein- behandlung		Scheinbehandlung vs. Nusinersen				
	N	n (%)	N	n (%)	OR	[95 %-KI]	p-Wert	N	n (%)	N	n (%)	OR		[95 %-KI]	p-Wert
<b>ENDEAR</b>															
Therapie- abbrüche wegen UEs	34	3 (9)	18	7 (39)	0,15	[0,03; 0,69]	0,015	46	10 (22)	23	9 (39)	0,43	[0,15; 1,29]	0,132	0,274
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis															

### A3.3.2.10.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs, Therapieabbruch wegen UEs sowie Rückenschmerzen (als SUE und schweres UE) dargestellt.

Tabelle 35: Ergebnisse – (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn)

Kohorte	Präsymptomatischer Therapiebeginn			Frühsymptomatischer Therapiebeginn			Intervention vs. Vergleich		
	N	Kinder mit Ereignissen		N	Kinder mit Ereignissen		OR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>Biogen 2019<sup>a</sup></b>									
<b>Lebensalter von 1 Jahr<sup>b</sup></b>									
Anzahl mit mindestens 1 SUE	15	6	40	34	24	71	0,28	[0,08; 0,99]	0,045
Anzahl mit mindestens 1 schweren UE	15	1	7	34	18	53	0,06	[0,01; 0,54]	0,002
Anzahl Abbruch wegen UE	15	0	0	34	3	9	0,29	[0,01; 5,98]	0,401
Anzahl mit Rückenschmerzen	15	0	0	34	1	3	0,72	[0,03; 18,71]	0,844
SUE	15	0	0	34	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
schweres UE	15	0	0	34	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
a: präsymptomatischer Therapiebeginn: Kinder aus der Studie NURTURE, die 2 <i>SMN2</i> -Kopien aufwiesen; frühsymptomatischer Therapiebeginn: Kinder aus der Studie ENDEAR, die 2 <i>SMN2</i> -Kopien aufwiesen und deren Therapie mit Nusinersen innerhalb $\leq 12$ Wochen nach Symptombeginn begann									
b: Unterschied in den Erhebungszeitpunkten zwischen den Kohorten maximal 10 %									
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; n. b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis									

### **A3.3.2.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes**

#### **A3.3.2.11.1 Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn**

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes wurde in der eingeschlossenen Studie nicht erhoben.

#### **A3.3.2.11.2 Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn**

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes wurde in der Studie ENDEAR, die Biogen 2019 unter anderem zugrunde liegt, nicht erhoben, womit keine Daten für das Teilkollektiv mit frühsymptomatischem Therapiebeginn verfügbar waren. Ergebnisse zu diesem Endpunkt lagen folglich nicht vor.

#### **A3.3.2.12 Metaanalysen**

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

#### **A3.3.2.13 Sensitivitätsanalysen**

Es wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

#### **A3.3.2.14 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Es wurde keine Subgruppenanalyse und / oder Interaktionstests über die in den Abschnitten A3.3.2.1, A3.3.2.4 und A3.3.2.10 genannten hinaus durchgeführt.

### **A3.4 Studien zur diagnostischen Güte**

#### **A3.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

##### **A3.4.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

Im Folgenden werden die Studien zur diagnostischen Güte anhand der Studiencharakteristika (Tabelle 36) und Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 37) dargestellt. Zur Studienpopulation wurden in den eingeschlossenen Studien keine Angaben gemacht, die über die Anzahl ausgewerteter Neugeborener hinausgehen. Es wurde weder das Alter noch die Geschlechtsverteilung beschrieben. Eine Übersicht über Details des Indextests und des Referenzstandards gibt Tabelle 38.



Tabelle 36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Studiendesign	Anzahl ausgewerteter Neugeborener n	Studienziel	Ort und Zeitraum der Durchführung	Zielgrößen
<b>Identifikation aller Erkrankten (5q-assozierte SMA unabhängig von der Anzahl der SMN2-Kopien)</b>					
Chien 2017	prospektive diagnostische Kohortenstudie, VOPT	120 267	Beschreibung der Ergebnisse eines 5q-assozierte-SMA-Screenings in Taiwan	Taiwan: 11/2014–09/2016	richtig-positive, falsch-positive Testergebnisse, PPV <sup>a</sup>
Czibere/Vill 2019	prospektive diagnostische Kohortenstudie, VOPT <sup>b</sup>	213 279 <sup>c</sup>	Beschreibung der Ergebnisse eines 5q-assozierte-SMA-Screenings in Deutschland	Deutschland: Bayern und NRW 01/2018–Mitte/2019	richtig-positive, falsch-positive Testergebnisse, PPV <sup>a</sup>
Kraszewski 2018	prospektive diagnostische Kohortenstudie, VOPT	3826	Beschreibung der Ergebnisse eines 5q-assozierte-SMA-Screenings in New York State	USA, New York State: 01/2016–01/2017	richtig-positive, falsch-positive Testergebnisse, PPV <sup>a</sup>
<b>Partielle Identifikation von Erkrankten (5q-assozierte SMA mit &lt; 4 SMN2-Kopien)</b>					
Kariyawasam 2019	prospektive diagnostische Kohortenstudie, VOPT	103 903	Beschreibung des klinischen Wegs von screeningpositiven Neugeborenen in Australien	Australien: New South Wales und Australian Capital Territory 08/2018–07/2019	richtig-positive, falsch-positive Testergebnisse, PPV <sup>a</sup>
<p>a: In der Publikation werden keine Zielgrößen a priori definiert, aber richtig-positive Testergebnisse angegeben oder aber es liegen Angaben vor, die eine entsprechende Einordnung erlauben. Der PPV kann selbst berechnet werden.</p> <p>b: Bei der Studie handelt es sich um eine 1-armige Interventionsstudie der Screeningkette, womit sie nicht die Anforderungen des Berichts für Studien zur Screeningkette erfüllt, denen ein vergleichendes Studiendesign zugrunde liegen muss. Für die Fragestellung der diagnostischen Güte hingegen erfüllt sie die Einschlusskriterien als prospektive diagnostische Kohortenstudie.</p> <p>c: Die Daten entstammen der Publikation Czibere 2019; jüngere Daten aus Vill 2019 wurden nicht herangezogen, da diese von den Autorinnen und Autoren zum einen als vorläufig bezeichnet wurden; zum anderen waren der Publikation keine Angaben zur genetischen Überprüfung dieser vorläufigen Ergebnisse mittels MLPA zu entnehmen.</p> <p>MLPA: multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation; NRW: Nordrhein-Westfalen; PPV: positiver prädiktiver Wert; SMA: spinale Muskelatrophie; VOPT: Verification of only positive Testers</p>					

Tabelle 37: Ein- / Ausschlusskriterien für Neugeborene in den Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>Identifikation aller Erkrankten (5q-assozierte SMA unabhängig von der Anzahl der SMN2-Kopien)</b>		
Chien 2017	▪ k. A.	▪ k. A.
Czibere/Vill 2019	▪ k. A.	▪ k. A.
Kraszewski 2018	▪ k. A.	▪ Neugeborene mit akuter Erkrankung oder angeborenen Anomalien auf der neonatalen Intensivstation
<b>Partielle Identifikation von Erkrankten (5q-assozierte SMA mit &lt; 4 SMN2-Kopien)</b>		
Kariyawasam 2019	▪ k. A.	▪ k. A.
k. A.: keine Angabe		

Tabelle 38: Indextest und Referenzstandard – Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Indextests	Referenzstandard
<b>Identifikation aller Erkrankten (5q-assozierte SMA unabhängig von der Anzahl der SMN2-Kopien)</b>		
Chien 2017	2-stufiger Nachweis der homozygoten <i>SMN1</i> -Deletion mit Filterkartenblut 1. RT-PCR mit TaqMan SNP Genotypisierung 2. ddPCR von derselben Probe bei positivem Screeningergebnis zwecks Absicherung und Bestimmung der Anzahl der <i>SMN2</i> -Kopien	Nachweis der homozygoten <i>SMN1</i> -Exon-7-Deletion mittels MLPA mit frischem Vollblut und Bestimmung der Anzahl der <i>SMN2</i> -Kopien
Czibere/Vill 2019	Nachweis der homozygoten <i>SMN1</i> Exon 7 Deletion mittels Multiplex TaqMan qPCR mit Filterkartenblut (Bestimmung durch die Second-Derivate-Maximum-Analyse); bei unzureichenden Proben und bei positiven Testergebnissen wurde ein neues Stück Filterkartenblut ausgestanzt und zwecks interner Überprüfung erneut getestet.	Nachweis der homozygoten <i>SMN1</i> Exon 7 Deletion mittels MLPA mit frischem Vollblut in einem externen Labor und Bestimmung der Anzahl der <i>SMN2</i> -Kopien
Kraszewski 2018	Nachweis der homozygoten <i>SMN1</i> -Exon-7-Deletion mittels Multiplex TaqMan qPCR mit Filterkartenblut (Bestimmung der <i>SMN1</i> -Exon-7-Kopienzahl durch die 2- $\Delta\Delta$ Ct-Methode); nachgeschaltete Sequenzierung zur Absicherung	genetische Analyse in einem externen Labor in Bezug auf homozygote <i>SMN1</i> -Exon-7-Deletion und Bestimmung der Anzahl der <i>SMN2</i> -Kopien
<b>Partielle Identifikation von Erkrankten (5q-assozierte SMA mit &lt; 4 SMN2-Kopien)</b>		
Kariyawasam 2019	2-stufiger Nachweis der homozygoten <i>SMN1</i> -Exon-7-Deletion mit Filterkartenblut 1. Perkin Elmer 4-plex RT-PCR 2. ddPCR von einer neuen Probe bei positivem Screeningergebnis zwecks Absicherung; zudem Bestimmung der Anzahl der <i>SMN2</i> -Kopien in der 1. und 2. Probe (mit < 4 <i>SMN2</i> -Kopien als screeningpositivem Befund und $\geq$ 4 <i>SMN2</i> -Kopien als negativem Testergebnis)	Genetischer Nachweis in einer Klinik für neuromuskuläre Erkrankungen
ddPCR: digitale Tröpfchen-Polymerase-Kettenreaktion; MLPA: multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation; qPCR: quantitative Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion; RT-PCT: Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion; <i>SMN1</i> : Survival Motor Neuron 1; <i>SMN2</i> : Survival Motor Neuron 2; SNP: Einzelnukleotid-Polymorphismus		

### A3.4.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Die Bestimmung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf die Fragestellung des Berichts erfolgt auf Basis des Instruments QUADAS 2 [66] (siehe Abschnitt A2.7.2.2).

#### Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2

In der folgenden Tabelle 39 ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials der 3 Studien zur diagnostischen Güte dargestellt.

Tabelle 39: Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2

Studie	Patientenselektion (Domäne 1)	Indextest I (Domäne 2)	Referenzstandard (Domäne 3)	Patientenfluss und zeitlicher Ablauf (Domäne 4)	Zusammenfassende Einschätzung
<b>Identifikation aller Erkrankten (5q-assozierte SMA unabhängig von der Anzahl der SMN2-Kopien)</b>					
Chien 2017	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
Czibere/Vill 2019	unklar	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
Kraszewski 2018	unklar	unklar	niedrig	niedrig	hoch
<b>Partielle Identifikation von Erkrankten (5q-assozierte SMA mit &lt; 4 SMN2-Kopien)</b>					
Kariyawasam 2019	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig

#### Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit nach QUADAS 2

In der folgenden Tabelle 40 ist die Bewertung zu den Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf die Fragestellung des Berichts dargestellt.

Tabelle 40: Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit QUADAS 2

Studie	Patientenselektion (Domäne 1)	Indextest I (Domäne 2)	Referenzstandard (Domäne 3)	Zusammenfassende Einschätzung
<b>Identifikation aller Erkrankten (5q-assozierte SMA unabhängig von der Anzahl der SMN2-Kopien)</b>				
Chien 2017	gering	gering	gering	gering
Czibere/Vill 2019	gering	gering	gering	gering
Kraszewski 2018	gering	unklar	gering	gering
<b>Partielle Identifikation von Erkrankten (5q-assozierte SMA mit &lt; 4 SMN2-Kopien)</b>				
Kariyawasam 2019	gering	gering	gering	gering

### **A3.4.2 Ergebnisse zu den Zielgrößen**

#### **A3.4.2.1 Ergebnisse zum positiven prädiktiven Wert**

Die nachfolgende Tabelle 41 stellt die Ergebnisse der 4 eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte des Neugeborenentests dar. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum PPV erfolgte nicht, da die verwendeten Testverfahren und die Zielerkrankungsdefinition in den Studien differieren. Die rechte Spalte zeigt den PPV für jede einzelne Studie.

Tabelle 41: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte

Studie	n	Test-positive im Indextext	Indextest	Trennwert	Referenzstandard	Trennwert	RP	FN	FP	RN	PPV	[95 %-KI]
<b>Identifikation aller Erkrankten (5q-assozierte SMA unabhängig von der Anzahl der SMN2-Kopien)</b>												
Chien 2017	120 267	7	RT-PCR, ddPCR	$\Delta Rn < 1$ , k. A.	MLPA	k. A.	7	k. A. <sup>a</sup>	0	k. A.	100	[64,6; 100] <sup>b</sup>
Czibere/Vill 2019	213 279	30	qPCR	Cq < 36	MLPA	k. A.	30	k. A. <sup>c</sup>	0	k. A.	100	[88,6; 100] <sup>b</sup>
Kraszewski 2018	3826	1	qPCR	RQ = 0	genetische Analyse in externem Labor	k. A.	1	k. A.	0	k. A.	100	[20,7; 100] <sup>b</sup>
<b>Partielle Identifikation von Erkrankten (5q-assozierte SMA mit &lt; 4 SMN2-Kopien)</b>												
Kariyawasam 2019	103 903	10	RT-PCR, ddPCR	k. A., k. A.	genetischer Nachweis	k. A.	9	k. A.	1 <sup>d</sup>	k. A.	90	[59,6; 98,2] <sup>b</sup>
<p>a: Der Publikation waren keine Angaben zu systematisch erfassten falsch-negativen Ergebnissen zu entnehmen; es wurde aber beschrieben, dass den Autorinnen und Autoren keine falsch-negativen Fälle bekannt waren; zudem wurde in der Publikation beschrieben, dass sie – anhand eines SMA-Registers – fortführen, nach übersehenen Fällen spät auftretender SMA zu suchen.</p> <p>b: eigene Berechnung; KI nach Wilson</p> <p>c: Den Publikationen waren keine Angaben zu systematisch erfassten falsch-negativen Ergebnissen zu entnehmen; es wurde aber beschrieben, dass bis zum jeweiligen Publikationszeitpunkt keine falsch-negativen Fälle an die Autorinnen und Autoren berichtet wurden.</p> <p>d: Bei diesem Neugeborenen handelt es sich um ein Kind mit konsanguinem Hintergrund, das Träger der Erkrankung war.</p> <p>Cq: Quantifizierungszyklus; ddPCR: digitale Tröpfchen-Polymerase-Kettenreaktion; FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MLPA: multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation; n: Anzahl ausgewerteter Neugeborener; PPV: positiver prädiktiver Wert; qPCR: quantitative Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion; Rn: Normalized Reporter Fluorescence Intensity; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv; RQ: relative Häufigkeit der Anzahl an Genkopien; RT-PCR: Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion</p>												

#### **A3.4.2.2 Sensitivitätsanalysen**

Es wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

#### **A3.4.2.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Es wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

## **A4 Kommentare**

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert. Sofern thematisch zutreffend, werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. In Abschnitt A4.3 werden alle wesentlichen Aspekte gewürdigt, die in Kapitel 5 und in den Abschnitten A4.1 bis A4.2 noch nicht adressiert wurden.

### **A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten**

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 3 systematische Übersichten identifiziert.

Dabei handelte es sich um 1 Cochrane-Review [94] sowie je 1 systematische Übersichtsarbeit belgischer Autoren [95] und der American Academy of Neurology [9,95]. Alle 3 systematischen Übersichtsarbeiten hatten nicht die Bewertung eines Neugeborenen screenings auf SMA im Fokus, sondern die Behandlung der SMA. Im Cochrane-Review wurde körperliches Training beim SMA-Typ III untersucht. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer waren zwischen 10 und 48 Jahre alt. Eine Vergleichbarkeit mit dem vorliegenden Bericht war somit nicht gegeben. Die Übersichtsarbeiten aus Belgien und den USA unterzogen Nusinersen einer systematischen Bewertung. Die in dieser Übersichtsarbeit herangezogenen Studien wurden auch im Rahmen der Informationsbeschaffung für den vorliegenden Bericht identifiziert. Aufgrund der anderen Ausrichtung (Nutzenbewertung eines Neugeborenen screenings auf SMA) wurden im vorliegenden Bericht nicht alle dieser Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe Kapitel 5).

### **A4.2 Kritische Reflexion des Vorgehens**

#### **Unterscheidung der klinischen Formen der SMA**

Im Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan wurde Bezug genommen auf die im Hintergrund des Berichtsplans beschriebene Unterteilung der 5q-assozierten SMA in 4 verschiedene Typen. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Typenunterteilung mittlerweile nicht mehr trennscharf vorgenommen werden könne und die SMA als Krankheitskontinuum zu betrachten sei. Die in Deutschland angewandte ICD-10-Codierung zur Diagnoseklassifikation nehme diese Tatsache auf, indem eine Einteilung in eine infantile SMA und eine sonstige vererbte SMA erfolge. Der Hintergrund des vorliegenden Berichts wurde zum Vorbericht um diese Unterteilung der ICD-10 ergänzt.

#### **Frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn**

##### ***Nutzenbewertung auf Basis von Subgruppenanalysen***

Für die Bewertung eines früheren gegenüber einem späteren Therapiebeginn bei bereits vorliegender Symptomatik wurden ausschließlich Subgruppenanalysen aus 1 RCT herangezogen. Diese stellen die auf absehbare Zeit beste wissenschaftliche Evidenz für die Bewertung dieser Fragestellung dar, wie im Folgenden dargelegt wird:

Bei der RCT ENDEAR handelt es sich um eine zentrale Zulassungsstudie zu Nusinersen, in der die herangezogenen Subgruppenanalysen zur Krankheitsdauer a priori geplant waren und die Randomisierung nach dem Subgruppenmerkmal Krankheitsdauer stratifiziert wurde. In einem solchen Fall kann die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppen angenommen werden [30]. Es ist darüber hinaus nicht zu erwarten, dass im Nachgang zu dieser Zulassungsstudie weitere prospektive Studien durchgeführt werden, die den Vergleich eines frühsymptomatischen mit einem spätsymptomatischen Therapiebeginn bei bekannter Diagnose zum Zuteilungszeitpunkt untersuchen. Gegen diese Verifizierung der beobachteten Effekte sprechen ethische Überlegungen, denn die aktuelle Versorgungssituation sieht vor, den betroffenen symptomatischen Kindern die verfügbare Therapie unmittelbar nach der Diagnose zukommen zu lassen. Ungeachtet dessen war den Herstellerunterlagen kein Hinweis auf eine solche prospektive nicht randomisierte vergleichende Studie zum Therapiebeginn zu entnehmen.

### ***Grenze für einen früh- und spätsymptomatischen Therapiebeginn***

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde zur Unterscheidung eines früh- und spätsymptomatischen Therapiebeginns die zeitliche Grenze von 12 Wochen ab Symptombeginn als angemessen bewertet. Dieses Vorgehen basierte auf folgenden Annahmen und Hintergründen:

Die tatsächliche derzeitige Zeitspanne zwischen Symptombeginn und genetischer Diagnosestellung bzw. Therapiebeginn in Deutschland ist unbekannt. Einer systematischen Übersicht auf Basis internationaler Studien kann jedoch entnommen werden, dass diese Spanne sich zwischen den unterschiedlichen Typen der SMA stark unterscheidet und bei der infantilen Form der SMA durchschnittlich 3,6 Monate beträgt [15]. Als gegeben wurde angenommen, dass in Deutschland seit der Zulassung von Nusinersen die Behandlung zumindest von Neugeborenen bzw. Kindern mit 5q-assoziierter SMA i. d. R. unmittelbar nach der Diagnosestellung beginnt und dass eine genetische Diagnosesicherung auch vollumfänglich möglich ist. Die aus der Studie ENDEAR herangezogenen Daten der geplanten Subgruppenanalysen zur Krankheitsdauer ( $\leq$  bzw.  $>$  12 Wochen zwischen Alter des Kindes bei Symptombeginn und Alter bei Studieneinschluss) wurden demnach im Sinne eines Vergleichs eines früh- versus einen spätsymptomatischen Therapiebeginn als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext bewertet. Die Subgruppenergebnisse dieser Studie gewinnen zusätzlich dadurch an Bedeutung, dass auch die Randomisierung in der Studie stratifiziert nach der Krankheitsdauer erfolgte, d. h., es wurde die Voraussetzung geschaffen, dass sich die Kinder mit einer Krankheitsdauer  $\leq$  bzw.  $>$  12 Wochen zu Studienbeginn etwa gleichmäßig auf die beiden Behandlungsgruppen verteilen konnten.

### **Präsymptomatischer versus frühsymptomatischen Therapiebeginn**

#### ***Beschränkung der Vergleichsgruppe auf Kinder mit frühsymptomatischem Therapiebeginn***

In der Anfrage an den Hersteller erfolgte für die Vergleichsgruppe der Studie (symptomatischer Therapiebeginn) explizit eine Beschränkung auf diejenigen Kinder, die frühsymptomatisch behandelt wurden, d. h., die Therapie wurde bei diesen Kindern innerhalb von 12 Wochen nach



Symptomeintritt begonnen. Die Begründung für diese Vorgehensweise liegt 1.) in der oben beschriebenen Annahme zur derzeit anzunehmenden Zeitspanne zwischen Symptom- und Therapiebeginn (diagnostischer Delay von etwa 3 Monaten) und 2.) in dem bereits im Vorbericht gezeigten Vorteil eines früheren Therapiebeginns (innerhalb von 12 Wochen nach Symptomeintritt) im Vergleich zu einem späteren Therapiebeginn (> 12 Wochen seit Symptomeintritt) bei symptomatischen Kindern mit infantiler SMA. Eine möglichst frühe Behandlung von erkrankten Kindern, insbesondere mit erwartbar schweren Krankheitsverläufen (infantile SMA), ist entsprechend als Versorgungsstandard anzusetzen und stellt daher den angemessenen Komparator für den angefragten Vergleich zu einer noch weiteren Therapievorverlegung auf die präsymptomatische Situation dar.

### ***Auswertungszeitpunkte der Studie Biogen 2019***

Um die Ergebnisse beider Teilkollektive, die sich hinsichtlich des Alters bei Studieneinschluss unterschieden, angemessen miteinander vergleichen zu können, wurden Daten nicht zu Nachbeobachtungszeitpunkten ab Studienbeginn angefragt, sondern zeitlich am Lebensalter der Kinder verankert (vgl. Abschnitt A3.1.1.3). Die Teilkollektive wurden ab dem Zeitpunkt, ab dem die Kinder pro Kollektiv durchschnittlich etwa gleich alt waren, als sinnvoll vergleichbar hinsichtlich der angefragten Endpunkte angenommen. Dies unterlag 2 Annahmen: 1.) dass sich die Prognose der Kinder mit 2 *SMN2*-Kopien unbehandelt erwartbar homogen deterministisch und mit frühem Krankheitsbeginn (infantile SMA) äußern würde [96]; 2.) dass sich unter Therapie bei sonst ähnlichen Bedingungen deutliche Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen in einem bestimmten, gleichen Lebensalter primär auf den Zeitpunkt des Therapiebeginns zurückführen lassen würden.

Angefragt wurden beim Hersteller Ergebnisse zu 2 Zeitpunkten: 1.) eine Auswertung im Alter von 1 Jahr und 2.) eine Auswertung für das späteste gemeinsame Alter der beiden Studienkollektive im Beobachtungszeitraum. Zu Letzterem lieferte der Hersteller Ergebnisse zum Lebensalter von 148 Tagen mit der Begründung, dies sei der letzte Auswertungszeitpunkt, zu dem alle Kinder lebten. Die Daten zu diesem frühen Zeitpunkt waren für die Nutzenbewertung nicht geeignet, allein weil das mittlere Alter der frühsymptomatisch behandelten Kinder zu Studieneinschluss nur unwesentlich niedriger lag. Ungeachtet dessen lieferte der Hersteller jedoch auch Daten zum angefragten Zeitpunkt im Lebensalter von 1 Jahr, die für den Abschlussbericht herangezogen werden konnten.

### **Präsymptomatischer Therapiebeginn mit Nusinersen versus natürlichen Verlauf**

Die Ergebnisse der Studie NURTURE [29], in der Kinder bereits vor Symptomeintritt (präsymptomatisch) mit Nusinersen behandelt werden, unterscheiden sich zweifellos dramatisch vom natürlichen Verlauf. Allerdings stellt der natürliche Verlauf lediglich den angemessenen Komparator für die Fragestellung dar, *ob* eine Behandlung nützt oder nicht. Zur Klärung der berichtsrelevanten Teilfrage, *wann* eine Therapie beginnen sollte beziehungsweise, *ob* eine Therapievorverlegung von Nutzen ist, kann ein Vergleich mit dem natürlichen Verlauf nicht beitragen.

Die 1. Frage, ob eine Behandlung nützt, wurde bereits mit der Zulassung von Nusinersen 2017 geklärt. Denn der medizinische Zusatznutzen von Nusinersen als Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“ gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Bei Vorliegen einer 5q-assozierten SMA kann die Behandlung mit Nusinersen somit aktuell als Standardtherapie betrachtet werden.

Die 2. Frage, wann eine Therapie beginnen sollte, konnte in Teilen bereits im Vorbericht beantwortet werden. Demnach profitieren Kinder mit infantiler SMA mehr von einem frühsymptomatischen als von einem spätsymptomatischen Therapiebeginn. Um zu prüfen, ob eine weitere Therapievorverlegung – mit Beginn vor Einsetzen erster Symptome – nützt, war aufgrund der gezeigten Effektunterschiede einzig der Vergleich zu einem frühsymptomatischen Therapiebeginn zweckmäßig. Der natürliche Verlauf stellte in diesem Zusammenhang nicht den angemessenen Komparator dar.

### **A4.3 Würdigung der Anhörung**

Insgesamt wurden 6 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden folgende Aspekte angesprochen, die bereits in Kapitel 5 und in Abschnitt A4.2 adressiert wurden:

- der angefragte Vergleich zu einem präsymptomatischen versus einen frühsymptomatischen Therapiebeginn (Kapitel 5 und Abschnitt A4.2)
- Nutzenbewertung auf Basis von Subgruppenanalysen (Kapitel 5 und Abschnitt A4.2)
- der Vergleich zum natürlichen Verlauf (Abschnitt A4.2)
- der Ausschluss der Studie CHERISH (Kapitel 5)
- geplanter Vergleich der Daten von Kindern aus dem deutschen Neugeborenen Screening-Programm mit Daten von Kindern, die im SMARtCARE Register dokumentiert werden (Kapitel 5)

Die Stellungnahmen werden weitergehend in der nachfolgenden Tabelle 42 gewürdigt. Literaturzitate aus dem Wortlaut der Stellungnahmen finden sich im separaten Dokument „Dokumentation der Anhörung“.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>3 Methoden</b>			
Avexis	Abschnitt A2.1.4 (S. 29)	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG führt aus, dass vorrangig RCTs in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Auf Studien niedrigerer Evidenzstufe wird nur dann zurückgegriffen, wenn weder RCTs oder prospektiv geplante Kohortenstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe vorliegen. Grundsätzlich wird dieser Ansatz von AveXis unterstützt und wird als adäquat betrachtet, spezifische Fallkonstellationen wie bei der spinalen Muskelatrophie sollten jedoch zusätzlich Berücksichtigung finden. Diese Berücksichtigung muss dabei über den Einschluss von prospektiv geplanten Kohortenstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe hinausgehen. Nach der Durchführung der ersten Studien mit wirksamen Therapien zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie, d. h. nach Durchführung der vom IQWiG herangezogenen Studie ENDEAR als auch der von AveXis durchgeführten Studie CL-101, ist die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien gegenüber Placebo (bzw. Scheinintervention) bzw. die zeitlich parallele Untersuchung unbehandelter Patienten ethisch nicht mehr vertretbar. Grund dafür ist die ungewöhnliche Schwere der Erkrankung und die dramatische Verbesserung des Verlaufs durch die Behandlung mit den neuen Therapien. Aus diesem Grund wurde auch die Studie ENDEAR frühzeitig beendet und die Patienten im Placebo-Arm bekamen die Möglichkeit, in den Nusinersen-Arm zu wechseln. Diese Entscheidung war alternativlos, da die Ergebnisse der Studie zeigen, dass bei den Patienten in der Placebo-Gruppe bereits ein irreversibler Schaden eingetreten war und Nusinersen gleichzeitig eine wirksame Therapieoption darstellt. Diese Beobachtung hat zum einen zur Folge, dass die Beobachtungsdauer in der ENDEAR-Studie relativ kurz ist, zum anderen aber eben auch, dass für jedwede nachfolgende Therapie die</p>	<p>Keine Änderung.</p> <p>Begründung: Berücksichtigung von Studien niedrigerer Evidenzstufe bereits in Abschnitt A2.1.4 thematisiert.</p> <p>Für Teilfragestellungen, zu denen noch keine Ergebnisse herangezogen werden konnten, werden Studien niedrigerer Evidenz berücksichtigt (z. B für den Vergleich präsymptomatische Behandlung versus symptomatische Behandlung).</p> <p>Die Problematik der Verifizierung der – mittels Subgruppenanalysen aus ENDEAR – beobachteten Effekte wird geteilt und wurde bereits in Abschnitt A4.2 des Vorberichts adressiert. Placebo (beziehungsweise Scheinintervention) beziehungsweise die zeitlich parallele Untersuchung unbehandelter Patientinnen und Patienten ist mit der Zulassung von Nusinersen nicht länger der geeignete Komparator. Vielmehr müssten neue Therapien im Rahmen qualitativ hochwertiger Studien mit Nusinersen verglichen werden.</p>

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>Durchführung einer vergleichbaren Studie nicht mehr möglich ist. Für die Bewertung der Fragestellung des Vorberichts zieht das IQWiG nun ausschließlich eine randomisierte Studie heran, in der Patienten, die früh behandelt wurden, mit Patienten verglichen werden, die erst später behandelt wurden – in beiden Subgruppen im Vergleich mit keiner Behandlung. Vergleichbare Studien sind nach aktuellem Stand des medizinischen Wissens weder für Nusinersen noch für neuere Therapien mehr durchführbar. Vor diesem Hintergrund führt eine rigorose Beschränkung auf RCTs und nicht-randomisierte vergleichende Studien, sofern mindestens eine solche Studie identifiziert worden ist, dazu, dass jegliche weitere Evidenz, die bereits vorliegt oder in der Zukunft generiert wird und den Vorteil einer frühen Behandlung demonstriert, per se ausgeschlossen wird. Diese Methodik ist nicht geeignet, die Datenlage in einer zukünftigen Neubewertung/Aktualisierung vollumfänglich und sachgerecht abzubilden. Mit der Diskussion der Studie NURTURE (S. 19/20) signalisiert das IQWiG bereits, dass auch Studien, die ohne zeitlich parallele Kontrollgruppe geplant sind, für die Bewertung der Fragestellung relevant sind.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es sollte im Methodik-Teil des Bewertungsberichts klargestellt werden, dass zusätzlich zu RCTs und Studien mit zeitlich parallel geplanter Kontrollgruppe unter Würdigung der besonderen Umstände auch Studien niedrigerer Evidenzstufe herangezogen werden, wenn diese für die Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellung relevant sind.</p>	
<b>4 Ergebnisse</b>			
Avexis	Allgemeine Aspekte zu den Ergebnissen	Das IQWiG sieht als Ergebnis seiner Analyse einen Anhaltspunkt für einen Nutzen des Neugeborenencreenings auf 5q-assozierte SMA (spinale Muskelatrophie) im	Kenntnisnahme.

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>Vergleich zu keinem entsprechenden Screening. Der Nutzen ergibt sich aus einer früheren Diagnose, die auch eine frühere Behandlung ermöglicht. Neben der Eignung der vorhandenen diagnostischer Testverfahren leitet das IQWiG diesen Nutzen aus dem nachgewiesenen Vorteil einer früheren Behandlung ab. Für diesen Nachweis zieht das IQWiG die Studie ENDEAR heran, die den Wirkstoff Nusinersen gegenüber einer Scheinbehandlung („Sham-control“) untersucht. AveXis teilt die Interpretation der Studienergebnisse und die daraus abgeleitete Empfehlung. Wie von den Autoren des Vorberichts ausgeführt, befindet sich das Produkt AVXS-101 (Onasemnogen abeparvovec, ZOLGENSMA®) von AveXis derzeit im Zulassungsverfahren, die Zulassung wird Q1/2020 erwartet. Die Phase-III-Studien sind derzeit noch nicht abgeschlossen, es liegen finale Ergebnisse der Studie CL-101 vor [1, 2]. Die derzeit vorliegenden (auch noch unveröffentlichten) Ergebnisse von AveXis bestätigen das Ergebnis des IQWiG-Vorberichts: Bei Patienten mit SMA Typ 1, die nach Symptombeginn, d. h. klinischer Diagnose, in die Studien eingeschlossen wurden, zeigt sich ein dramatischer Vorteil der Gentherapie gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erkrankung bzw. ausschließlich unterstützenden Maßnahmen (v. a. Beatmung und künstliche Ernährung). Dieser Vorteil tritt bei der Behandlung präsymptomatischer Patienten (genetische Diagnose) noch deutlicher zutage [3, 4].</p> <p>Die Einführung neuer Behandlungsmethoden für eine schwerwiegende, früh zum Tod führende Erkrankung wie SMA Typ 1, für die es vormals keine Behandlungsmöglichkeiten gab, bietet Patienten erstmals die Chance auf einen günstigeren Krankheitsverlauf im Sinne einer langfristigen Vermeidung von schweren Krankheitssymptomen und Tod. Voraussetzung dafür, die neuen Chancen bestmöglich nutzen zu können, ist eine möglichst frühe Diagnose und somit eine Identifizierung der Patienten bevor ein großer irreversibler Schaden eingetreten</p>	<p>Keine Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie CL-101 in der vorliegenden Nutzenbewertung, da dieses Medikament derzeit nicht zugelassen ist.</p>

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		ist. Die Innovationen im Bereich der spinalen Muskelatrophie haben dazu geführt, dass auf internationaler Ebene (Niederlande, USA) die Einführung eines Neugeborenencreenings bereits empfohlen wird [5, 6]. Die sachgerechte Analyse der vorliegenden Evidenz und die korrekte Schlussfolgerung und Empfehlung zugunsten eines Neugeborenencreenings auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie wird von AveXis daher ausdrücklich begrüßt.	
AveXis	Allgemeine Aspekte zu den Ergebnissen	Eine Stellungnahme zum Berichtsplan, der am 27.02.2019 veröffentlicht wurde, wurde von AveXis nicht eingereicht. Die im Berichtsplan beschriebenen Methoden sind nach Ansicht von AveXis als adäquat einzuschätzen. Die Ausführung des dargelegten Berichtsplans umfasst nun jedoch einige Konkretisierungen, vor allem in Hinblick auf eingeschlossene patientenrelevante Endpunkte, die einer Kommentierung und – nach Einschätzung von AveXis – einer nachfolgenden Änderung bedürfen. Dies wird in der folgenden Stellungnahme zu spezifischen Aspekten ausgeführt.	Kenntnisnahme.
MDS	Allgemeine Aspekte zu den Ergebnissen	1. Der vorliegende Vorbericht leitet einen Anhaltspunkt für einen Nutzen des Neugeborenen-Screenings (NBS) auf 5q-assozierte SMA im Vergleich zu keinem Screening ab. Der festgestellte Anhaltspunkt eines Nutzens eines Neugeborenencreenings ist mit den verwendeten Methoden nicht ableitbar. Aus der positiven Interaktion für das Subgruppen bildende Merkmal „Krankheitsdauer“ und den beobachteten Effektunterschieden in der herangezogenen ENDEAR-Studie allein kann keine Schlussfolgerung auf die Kausalität dieses Merkmals gezogen werden – auch wenn dieses Merkmal die einzige Stratifizierungsvariable für die Randomisierung war. Andere potenzielle Effektmodifikatoren müssen zwingend berücksichtigt und als kausal einflussnehmende Merkmale ausgeschlossen werden. Eine solche Untersuchung ist offenbar unterblieben, obwohl in ENDEAR auch andere subgruppenbildende Merkmale mit positiven Interaktionen beobachtet wurden. Insbesondere die	Keine Änderung. Begründung: Die aus der Studie ENDEAR herangezogenen Subgruppenanalysen zur Krankheitsdauer waren zum einen a priori geplant. Zum anderen wurde in der Studie die Randomisierung nach dem Merkmal Krankheitsdauer stratifiziert durchgeführt. In einem solchen Fall kann die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppen angenommen werden. Ungeachtet dessen zeigen die für den Vorbericht beim Hersteller nachgeforderten Baselinedaten der berichtsgegenständlichen Subgruppen, dass das mediane Alter bei Symptombeginn und auch die angegebene Spannweite in den beiden Subgruppen

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		ebenfalls feststellbare Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter bei Symptombeginn“ könnte als Faktor der eigentlich wirksame sein.	<p>vergleichbar sind (siehe Tabelle 15 im Vorbericht).</p> <p>Unabhängig davon, dass die Subgruppenanalyse nach Krankheitsdauer als einzige den zu bewertenden Vergleich eines frühen versus einen späteren Behandlungsbeginn widerspiegelt, wurden andere potenzielle Effektmodifikatoren, zu denen Subgruppenanalysen aus ENDEAR verfügbar waren, auf Gesamtstudienebene nochmals näher betrachtet. Diese Prüfung führte zu keiner Änderung der Vorgehensweise im Bericht.</p> <p>Ethische Überlegungen sprechen darüber hinaus gegen eine Verifizierung der beobachteten Effekte in zukünftigen Studien. Dies wurde bereits im Vorbericht ausführlich adressiert (siehe Abschnitt A.4.2).</p> <p>Schließlich verdeutlichen die vom Hersteller nachgelieferten Daten zum Vergleich prä- versus symptomatischen Therapiebeginn die Tatsache, dass eine Vorverlegung der Therapie grundlegend nützt und die Kinder umso mehr von der Therapie profitieren, je früher sie behandelt werden.</p>

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
MDS	Allgemeine Aspekte zu den Ergebnissen	<p>Ad 1. Fehlende Zuschreibbarkeit des Merkmals Krankheitsdauer als Ursache der beobachteten Interaktion:</p> <p>Um eine hinreichend sichere Aussage zum Nutzen eines NBS aussprechen zu können, die auf Subgruppenanalysen von Therapiestudien mit nicht per NBS identifizierten, symptomatischen Patienten beruhen sollen, muss das Merkmal Krankheitsdauer weitgehend zweifelsfrei als das für die beobachteten Effektunterschiede ursächliche Merkmal identifiziert werden.</p> <p>Es gibt nun aber auch andere univariate Subgruppeneffekte basierend auf anderen Merkmalen in der herangezogenen Studien ENDEAR, die in S18-02 nicht besprochen wurden, insbesondere das Alter bei Symptombeginn (aber häufiger auch für das Geschlecht der Kinder oder die Region der Studiendurchführung [1]). Nur weil die Krankheitsdauer Stratifikationsvariable in ENDEAR war, bedeutet nicht, dass diese der einzige Effektmodifikator sein kann.</p> <p>Die SMA ist gekennzeichnet von einem progredienten Verlauf, dessen Geschwindigkeit mit in die Definition der verschiedenen Verlaufsformen eingeht, selbst innerhalb der klassisch mit Typ I, II, III etc. bezeichneten Klassen (Typ IA, IB und IC als Unterteilung von Typ I z. B. [4]). Es wäre daher nicht verwunderlich, wenn es eine möglicherweise sogar starke Korrelation zwischen dem Alter bei Symptombeginn und der Krankheitsdauer bei Therapiebeginn gäbe, weil ein schnellerer Verlauf in jüngerem Alter zu einer Diagnose und zu einer schnelleren Behandlung ab Diagnose führen könnte. Es käme jetzt darauf an zu zeigen, dass dennoch die Krankheitsdauer ursächlich für den Effektunterschied wäre (und damit einen Nutzen einer Therapievorverlagerung nahelegt) und nicht das Alter bei Symptombeginn, das hier als Surrogat für den Krankheitsschweregrad angesehen werden könnte. Dieses Merkmal Alter bei Symptombeginn kann genauso Plausibilität als möglicher Effektmodifikator in Anspruch nehmen wie das Merkmal Krankheitsdauer.</p>	<p>Keine Änderung.</p> <p>Begründung: <u>Siehe Würdigung in vorangehender Zeile zu 1. (ebenfalls MDS)</u></p> <p>Bzgl. des angeführten möglichen Powerproblems: Die Einteilung in die 2 Subgruppen für das Merkmal Alter bei Symptombeginn führt, wie in der Stellungnahme beschrieben, mit dem gewählten Schwellenwert von 12 Wochen zu sehr ungleichen Gruppengrößen, was die Power des Interaktionstests in der Tat negativ beeinflussen kann. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass mit einem anderen Schwellenwert für die Subgruppenzuteilung signifikante Unterschiede für das Merkmal Alter bei Symptombeginn hätten beobachtet werden können. Dies ist aber kein Grund, die beobachtete statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Krankheitsdauer nicht heranzuziehen.</p>



Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz																																
		<p>Die in ENDEAR vorliegenden Interaktionen für das Merkmal Alter bei Symptombeginn sind nicht vollständig konkordant zu denen für die Krankheitsdauer. Da die getroffene Wahl des Schwellenwertes für die Subgruppenbildung nach Alter nach Symptombeginn mit 12 Wochen zu sehr ungleichen Gruppengrößen führt (104 vs. 17 Kinder in der „jüngeren“ bzw. „älteren“ Subgruppe; medianes Alter bei Symptombeginn waren 8 Wochen [1]), ist die Power des Interaktionstests im Vergleich zur Krankheitsdauer (52 vs. 69 Kinder in der „kürzeren“ bzw. „längeren“ Subgruppe) nochmals geringer, und Zufallsbefunde sind zu erwarten. Die Subgruppenanalysen zeigen, wenn positive Interaktionen vorliegen, dass die Effekte in der „jüngeren“ Subgruppe immer größer zugunsten Nusinersens sind als in der „älteren“.</p> <p>Anhand des Endpunktes „CHOP-INTEND-Responder“ (für das aufgrund positiver IA-Tests für beide Merkmale Subgruppenanalysen vorliegen) sei die Übereinstimmung hier beispielhaft angeführt [1]:</p>																																	
		<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="815 831 1021 943">Studie ENDEAR, CHOP-INTEND-Responder</th> <th data-bbox="1028 831 1093 879">IA</th> <th colspan="3" data-bbox="1099 831 1375 879">Kürzer bzw. jünger</th> <th colspan="3" data-bbox="1382 831 1668 879">Länger bzw. älter</th> </tr> <tr> <th data-bbox="815 948 1021 995">Subgruppenmerkmal</th> <th data-bbox="1028 948 1093 995">P-Wert</th> <th data-bbox="1099 948 1218 995">Nu n/N (%)</th> <th data-bbox="1225 948 1375 995">Sham n/N (%)</th> <th data-bbox="1382 948 1478 995">Effekt (Risiko-differenz [95%-KI])</th> <th data-bbox="1485 948 1603 995">Nu n/N (%)</th> <th data-bbox="1610 948 1668 995">Sham n/N (%)</th> <th data-bbox="1675 948 1816 995">Effekt (Risiko-differenz [95%-KI])</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="815 1000 1021 1048">Krankheitsdauer</td> <td data-bbox="1028 1000 1093 1048">0,009</td> <td data-bbox="1099 1000 1218 1048">30/34 (88)</td> <td data-bbox="1225 1000 1375 1048">0/18 (0)</td> <td data-bbox="1382 1000 1478 1048">0,85 [0,71; 0,98]</td> <td data-bbox="1485 1000 1603 1048">28/46 (61)</td> <td data-bbox="1610 1000 1668 1048">1/23 (4)</td> <td data-bbox="1675 1000 1816 1048">0,57 [0,40; 0,73]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="815 1053 1021 1155">Alter bei Symptombeginn</td> <td data-bbox="1028 1053 1093 1155">0,03</td> <td data-bbox="1099 1053 1218 1155">55/72 (76)</td> <td data-bbox="1225 1053 1375 1155">1/32 (3)</td> <td data-bbox="1382 1053 1478 1155">0,73 [0,62; 0,85]</td> <td data-bbox="1485 1053 1603 1155">3/8 (38)</td> <td data-bbox="1610 1053 1668 1155">0/9 (0)</td> <td data-bbox="1675 1053 1816 1155">0,34 [-0,01; 0,69]</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="815 1160 1668 1220">IA: Interaktion, KI: Konfidenzintervall, Nu: Nusinersen</p>	Studie ENDEAR, CHOP-INTEND-Responder	IA	Kürzer bzw. jünger			Länger bzw. älter			Subgruppenmerkmal	P-Wert	Nu n/N (%)	Sham n/N (%)	Effekt (Risiko-differenz [95%-KI])	Nu n/N (%)	Sham n/N (%)	Effekt (Risiko-differenz [95%-KI])	Krankheitsdauer	0,009	30/34 (88)	0/18 (0)	0,85 [0,71; 0,98]	28/46 (61)	1/23 (4)	0,57 [0,40; 0,73]	Alter bei Symptombeginn	0,03	55/72 (76)	1/32 (3)	0,73 [0,62; 0,85]	3/8 (38)	0/9 (0)	0,34 [-0,01; 0,69]	
Studie ENDEAR, CHOP-INTEND-Responder	IA	Kürzer bzw. jünger			Länger bzw. älter																														
Subgruppenmerkmal	P-Wert	Nu n/N (%)	Sham n/N (%)	Effekt (Risiko-differenz [95%-KI])	Nu n/N (%)	Sham n/N (%)	Effekt (Risiko-differenz [95%-KI])																												
Krankheitsdauer	0,009	30/34 (88)	0/18 (0)	0,85 [0,71; 0,98]	28/46 (61)	1/23 (4)	0,57 [0,40; 0,73]																												
Alter bei Symptombeginn	0,03	55/72 (76)	1/32 (3)	0,73 [0,62; 0,85]	3/8 (38)	0/9 (0)	0,34 [-0,01; 0,69]																												

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>Um ein NBS zu empfehlen, müsste, wenn man diesen methodischen Weg wählt, die Interaktion eindeutig auf das Merkmal Krankheitsdauer zurückgeführt werden können. Daher sind die qua Herstelleranfragen nachgereichten Daten (Tab. 8 des Vorberichts) unzureichend: Die notwendigen Untersuchungen zum Ausschluss anderer, plausibler Effektmodifikatoren sind nicht geleistet. Insbesondere ist die Wahl eines anderen Schwellenwertes für das Merkmal Alter bei Symptombeginn, das ähnlichere Subgruppengrößen erzeugt hätte (d. h. in der Nähe des Medians von 8 Wochen) nicht nachgefordert worden, was eine bessere Beurteilung der Konkordanz der Interaktionen zwischen den beiden gleichermaßen plausiblen Merkmalen Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer ermöglicht hätte.</p> <p>Da aber auch schon jetzt gleichgerichtete Effektmodifikationen zu beobachten sind, wäre es überraschend, wenn bei besser gepowerter Analyse für das Merkmal Alter bei Symptombeginn keine Interaktionen mehr aufträten und eine klare Zuschreibung auf das Merkmal Krankheitsdauer möglich wäre.</p>	
MDS	Allgemeine Aspekte zu den Ergebnissen	<p>2. Selbst wenn man den nach den oben angesprochenen Methoden geführten Nachweis als gegeben annehmen würde, sind die abgeleiteten Empfehlungen a) unklar und b) unvollständig</p> <p>a. Welches Vorgehen für die Behandlung von Screeningpositiven wird genau empfohlen? Man kann implizit an der Art der nachgeforderten Daten zum Vergleich ENDEAR-NURTURE ablesen, dass der Nutzen eines NBS wohl in einer „Watchful-Waiting“-Strategie gesehen wird, da aus ENDEAR nur Daten zu Kindern mit &lt;12 Wochen Krankheitsdauer für diesen Vergleich nachgefordert werden. Wie der Umgang mit Screeningpositiven genau aussehen soll, bleibt aber unklar. Einerseits wird konstatiert, dass keine Übertragung der Ergebnisse auf eine mögliche Behandlung präsymptomatischer Screeningpositiver erfolgen kann.</p>	<p>zu 2. a): Keine Änderung.</p> <p>Begründung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Empfehlungen zur konkreten Therapieplanung sind nicht Bestandteil dieses IQWiG-Auftrags. Auf bestehende Unklarheiten und mögliche nachteilige Konsequenzen des Screenings wurde bereits im Vorbericht verwiesen. Wie im Bericht beschrieben, liegen derzeit keine evidenzbasierten Leitlinien zur Behandlung der SMA vor, aber erste internationale Handlungsempfehlungen bezüglich Nusinersen [32,33,55]; Diese Empfehlungen werden u. a. derzeit auch im laufenden</li> </ul>

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>Andererseits bleibt unklar, ob eine Übertragbarkeit vorliegt – und weshalb diese denn gegeben sei – auf Screeningpositive, die z. B. der Krankheit vorausgehende Frühsymptome/Biomarker (wie veränderte Muskelaktionspotenzialmessungen) aufweisen und dann behandelt werden sollen, oder ob keine Übertragbarkeit vorliegt und nur symptomatisch werdende Kinder behandelt werden sollen. In letzterem Falle wiederum ergibt sich nicht zwingend eine Empfehlung für eine so weit reichende Maßnahme wie ein NBS, da die in ENDEAR eingeschlossene Population ausschließlich nicht per NBS identifizierte Patienten waren. Den Ergebnissen des IQWiG-Vorberichts strikt folgend wäre eine Kampagne zur Aufmerksamkeitserhöhung bzgl. SMA-(Früh-)Symptomen möglicherweise anstelle eines NBS ausreichend, um bei symptomatischen Kindern mit infantiler SMA einen früh-symptomatischen Therapiebeginn zu erreichen. Eine solche Empfehlung würde auch mögliche Nachteile eines NBS vermeiden, indem es keine falsch-negative Ergebnisse geben könnte. Im Falle eines NBS könnte es bei den Kindern mit falsch-negativem Screeningergebnis sogar zu einer Verzögerung der Diagnose und damit des Therapiebeginns kommen, weil die Beteiligten sich fälschlich in Sicherheit wiegen können.</p>	<p>deutschen Neugeborenen Screening-Pilotprojekt in Bayern und NRW [31,32] umgesetzt, an dem sich beispielsweise orientiert werden kann. Weitere Therapien befinden sich erst in der Zulassungsprüfung.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Für den Nachweis eines Nutzens eines Neugeborenen Screenings (in Kombination mit einer Vorverlegung der Diagnosestellung und Behandlung) im Vergleich zu keinem Screening ist die Identifikation von erkrankten Kindern nicht zwingend mittels Neugeborenen Screening nötig; wie im Berichtsplan dargestellt, müssen Ergebnisse aber übertragbar sein auf die Screeningsituation (siehe Kapitel A.2 im Vorbericht); der Linked-Evidence-Ansatz stellt in diesem Zusammenhang ein etabliertes Verfahren dar</li> <li>▪ Aufgrund der unterschiedlichen Auftretenszeitpunkte und Schwere der Verläufe der unterschiedlichen SMA-Formen ist die Nutzenbewertung des Neugeborenen Screenings für alle an SMA Erkrankten nicht trivial; dies wurde ausführlich im Vorbericht adressiert (siehe Kapitel 5). Insgesamt ergibt sich ein Nutzen des Screenings, da ein großer Teil der an SMA erkrankten Kinder maßgeblich von der frühzeitigen Diagnose und Therapie profitiert, wie die neuen Daten im Abschlussbericht nun zusätzlich bestätigen.</li> <li>▪ Der von den Stellungnehmenden adressierte mögliche Nachteil für Kinder mit falsch-negativem Screeningergebnis scheint theoretischer Natur zu sein. In 2 der 4 für den Abschlussbericht identifizierten Studien zur</li> </ul>

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
			<p>diagnostischen Güte wird beschrieben, dass zumindest keine falsch-negativen Fälle bekannt waren bzw. an die Studienleiter herangetragen wurden. Einzig diejenigen Kinder (ca. 5 %; siehe Kapitel 1), die eine andere Auffälligkeit als die homozygote <i>SMN1</i>-Deletion aufweisen (heterozygote Deletion und Punktmutation auf dem vorhandenen <i>SMN1</i>-Gen), werden mittels der derzeit verfügbaren diagnostischen Tests per Neugeborenencreening nicht gefunden. Das Neugeborenencreening aus diesem Grund nicht einzuführen, wird als unverhältnismäßig erachtet.</p> <p>Aufgrund des Einbezugs neuer Daten wurden die Empfehlungen für den Abschlussbericht überarbeitet.</p>
		<p>b. Gegenstand eines NBS sind genetisch diagnostizierte SMA-Patienten (mit einer homozygoten <i>SMN1</i>-Mutation) mit einer variablen Zahl an <i>SMN2</i>-Kopien (1 bis mindestens 6) und damit verbunden höchst unterschiedliche Prognosen der SMA-Verlaufsform. Der Nutzen wird jedoch anhand der ENDEAR-Studie abgeleitet, in der nur SMA-Typ I Patienten mit 2 <i>SMN2</i>-Kopien eingeschlossen worden sind. Zu allen anderen Gruppen Screeningpositiver mit teils erheblich anderen Verläufen fehlt jegliche Aussage.</p> <p>Auch bleibt unberücksichtigt, dass aufgrund des vorgesehenen Screenings auf eine homozygote <i>SMN1</i>-Deletion ca. 8% der Kinder mit 5q-assoziierter SMA, die von anderen Mutationen als den Deletionen verursacht werden [10], per se falsch negativ bzgl. einer 5q-assozierten SMA beurteilt werden. Dies kann, weil man sich auf den negativen</p>	<p>Zu 2. b): Keine Änderung</p> <p>Begründung: Einige Aspekte wurden bereits in <u>vorangehender Zeile (ebenfalls MDS)</u> zu 2. a) gewürdigt.</p> <p>Bzgl. der Studie CHERISH: Als Kriterium zum Studieneinschluss war hinsichtlich der Population gefordert, dass die Diagnosestellung bei Patientinnen und Patienten mit früherem Therapiebeginn auf die Screeningsituation bei Neugeborenen übertragbar sein sollte. Dies war bei CHERISH nicht der Fall, was im Vorbericht in Kapitel 5 detailliert erläutert wurde. Wie die Stellungnehmenden korrekt beschreiben, weichen die Schwellenwerte der a priori geplanten Subgruppenanalysen zur Krankheitsdauer stark vom deutschen und</p>

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>Befund des NBS verlässt, sogar zu Verzögerungen einer Diagnose und Behandlung führen.</p> <p>Weshalb die Studie CHERISH [8], die Aussagen für Patienten mit 3 SMN2-Kopien ermöglicht hätte, ausgeschlossen wurde, bleibt unklar. Das Argument, dass die berichteten Krankheitsdauern – anders als bei ENDEAR – stark vom deutschen Versorgungskontext abweichen, ist zunächst korrekt. Auch die berichteten Subgruppenanalysen [1] lassen aufgrund der gewählten Schwellenwerte keine Aussagen zu. Allerdings hätten Subgruppenanalysen mit angemesseneren Schwellenwerten, die dann doch für den deutschen Versorgungskontext relevant gewesen wären, nachgefordert werden können. Der Vorbericht selbst scheint von der pauschalen Ablehnung ja auch nicht auszugehen, werden doch die als versorgungsrelevant angesehenen Daten aus CHERISH (mit einer Krankheitsdauer von &lt;14 Monaten) für einen anderen Vergleich nachgefordert (s.u.).</p>	<p>internationalen Versorgungsstandard ab (die Therapie erfolgt deutlich später als üblich nach Symptombeginn, vgl. [15]) und können so keine validen und übertragbaren Erkenntnisse zur Therapievorverlegung liefern. Auch deshalb wurde auf eine Anfrage nach Post-hoc-Subgruppenanalysen zu einem geeigneten Schwellenwert verzichtet, weil hier die Subgruppe mit früherem Therapiebeginn erwartbar eine zu kleine Patientenzahl (&lt; 10 Personen) umfasst hätte und somit die Ergebnisse des Interaktionstests nicht verwertbar gewesen wären.</p> <p>Wie auch die beim Hersteller angefragten Daten zum Vergleich eines prä- versus symptomatischen Therapiebeginns bei Kindern mit 3 SMN2-Kopien zeigen, ist der Anteil an Kindern aus CHERISH, deren Situation am ehesten auf die Screeningsituation übertragbar ist, zu gering, als dass auf Basis dessen eine Bewertung erfolgen könnte.</p>
MDS	Allgemeine Aspekte zu den Ergebnissen	<p>3. Die nachgeforderten Daten zum Vergleich eines NBS mit präsymptomatischer Behandlung Screeningpositiver vs. NBS mit symptomatischer Behandlung Screeningpositiver, die durch den Vergleich von NURTURE und ENDEAR geliefert werden soll, werden nicht die korrekten Antworten liefern.</p> <p>Beim NBS auf 5q-assozierte SMA wird über die homozygote SMN1-Deletion die molekulargenetische Diagnose der SMA gestellt, zusätzlich wird die SMN2-Kopienanzahl bestimmt. Eine präzise Prognose der SMA-Verlaufsform über die SMN2-Kopienanzahl ist im präsymptomatischen Stadium nicht möglich. Zwar gibt es bei SMA-Patienten eine Korrelation zwischen SMN2-Kopienzahl und späterem Symptomverlauf (d. h. SMA-Typ), allerdings besteht keine 100%-ige Konkordanz. So entwickeln Patienten mit 2 SMN2-</p>	<p>Zu 3.: Keine Änderung der Vorgehensweise im Bericht</p> <p>Begründung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Der angefragte Vergleich ist per Definition retrospektiver Natur; gemäß Berichtsmethodik kann auf Basis eines solchen Vergleichs eine Nutzensaussage nur erfolgen, wenn die vorliegenden Effekte so groß sind, dass sie sich nicht allein durch Verzerrung erklären lassen (dramatischer Effekt) (siehe Vorbericht, Abschnitt A2.2.4).</li> <li>▪ Entsprechend wurde in der Anfrage an den Hersteller auf die Beachtung bestmöglicher</li> </ul>

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>Kopien in ca. 80% der Fälle den infantilen Verlauf (SMA Typ I), ein Teil entwickelt jedoch eine mildere Verlaufsform (ca. 16% Typ II, ca. 4% sogar Typ III) [3]. Für 3 SMN2-Kopien ist die Variabilität noch größer (ca. 15% Typ I, 55% Typ II, 30% Typ III [3]).</p> <p>Die Nichtbeachtung der Variabilität der Verlaufsformen bei gegebener SMN2-Kopienanzahl der präsymptomatischen Patienten führt in beiden angestrebten Vergleichen mit Patienten mit 2 bzw. 3 SMN2-Kopien zu verzerrten Ergebnissen. Im angestrebten Vergleich für Patienten mit 2 SMN2-Kopien werden ausschließlich Typ I Kinder aus ENDEAR mit einer Mischpopulation aus präsymptomatisch behandelten Patienten mit Typ I und II (und zu einem geringen Anteil auch Typ III) aus NURTURE verglichen werden. Im Vergleich von Patienten mit 3 SMN2-Kopien werden Typ II Kinder aus CHERISH mit einer Mischpopulation aus präsymptomatisch behandelten SMA-Patienten mit Typ I, II und III aus NURTURE verglichen werden. Ohne Adjustierungen wird der Vergleich der Patienten mit 2 SMN2-Kopien zugunsten der präsymptomatischen Behandlung verzerrt sein, während die Verzerrungsrichtung im Vergleich der Patienten mit 3 SMN2-Kopien unklar bleiben muss.</p> <p>Des Weiteren scheint die ausschließliche Heranziehung der Patienten aus ENDEAR, die maximal 12 Wochen Krankheitsdauer aufwiesen, nur unter der Annahme eines Nutzens einer wie auch immer gearteten Vorverlagerung bei symptomatischen Patienten sinnvoll. Da hierfür lediglich ein (hier unseres Erachtens fälschlich abgeleiteter) Anhaltspunkt festgestellt wurde, und die Studie ENDEAR mit einer medianen Krankheitsdauer von 13,5 Wochen [6] repräsentativ für die in der Population gefundene Verzögerung zwischen Symptombeginn und Diagnose bei Typ I-Patienten von 3,6 Monaten zu sein scheint [7], erscheint auch die Fragestellung zum Vergleich kein NBS vs. NBS mit präsymptomatischer Behandlung Screeningpositiver</p>	<p>Strukturgleichheit hingewiesen; darüber hinaus wurden Ergebnisse zeitlich am Lebensalter verankert (anstelle von Daten z. B. zur Dauer seit Studienbeginn) angefordert und geliefert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die thematisierte Korrelation zwischen <i>SMN2</i>-Kopienanzahl und Symptomverlauf (SMA-Typ) ist bekannt und wurde im Vorbericht hinreichend adressiert. Da bei einem präsymptomatischen Therapiebeginn die Verlaufsform per se nicht bekannt sein kann, wurde beim angefragten Vergleich behelfsweise die genetische Disposition berücksichtigt (separate Anfrage nach Vergleichen für die Populationen mit 2 beziehungsweise 3 <i>SMN2</i>-Kopien).</li> <li>▪ Für den angefragten Vergleich zu Kindern mit 2 <i>SMN2</i>-Kopien kann eine Vergleichbarkeit der Kohorten ausreichend sicher angenommen werden, da, wie u. a. der Stellungnahme des MDS zu entnehmen ist, etwa 80 % der präsymptomatisch behandelten Kinder mit 2 <i>SMN2</i>-Kopien unbehandelt eine infantile SMA entwickeln würden (siehe auch [96]).</li> <li>▪ Bei Kindern mit 3 <i>SMN2</i>-Kopien ist die Variabilität der SMA-Verläufe größer [96]. Dies war bekannt, hätte aber in bestimmten Konstellationen und Vorliegen eines dramatischen Effekts nicht per se gegen die Ableitung eines Effekts gesprochen. Aufgrund der zu geringen Fallzahlen konnten die Ergebnisse des angefragten Vergleichs zu Kindern mit 3 <i>SMN2</i>-Kopien jedoch ohnehin nicht herangezogen werden.</li> </ul>

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		eine sinnvolle, sodass auch der vollständige aktive Arm aus ENDEAR als Vergleichsgruppe herangezogen werden sollte.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Angesichts des gezeigten Vorteils eines früheren Therapiebeginns (innerhalb von 12 Wochen) im Vergleich zu einem späteren bei bereits vorliegender Symptomatik ist eine möglichst frühe Behandlung der Kinder als Versorgungsstandard anzusetzen und stellt somit den angemessenen Komparator für den angefragten Vergleich zu einer noch weiteren Vorverlegung der Therapie auf die präsymptomatische Situation dar (siehe Abschnitt A4.2). Würden die präsymptomatisch behandelten Kinder mit allen symptomatisch behandelten Kindern aus ENDEAR verglichen werden, ist davon unabhängig erwartbar, dass die beobachteten Effekte noch deutlicher werden würden.</li> </ul>
MDS	Allgemeine Aspekte zu den Ergebnissen	<p>Ad 3. Nachgeforderte Daten zum Vergleich präsymptomatische vs. symptomatische Therapie: 2 SMN2-Kopien:</p> <p>Es fehlt die Beachtung der unterschiedlichen Prognosen in den beiden Studien. Während in ENDEAR ausschließlich Typ I Kinder mit 2 SMN2-Kopien eingeschlossen wurden, sind es in NURTURE potenziell alle SMA-Verläufe, die mit 2 SMN2-Kopien vorkommen, neben den 80% Typ I v.a. also ca. 16% Typ II und 4% Typ III [3]. Die Studie ENDEAR bildet die Screeningsituation nicht gut ab. Ein naiver Vergleich würde zu verzerrten Effekten zugunsten der präsymptomatischen Behandlung führen, was dann aufgrund einer möglichen falsch positiven Nutzensaussage auch mit der Gefahr einer Übertherapie einer abgesehen vom ohnehin belastenden Applikationsweg nicht risikofreien Therapie verbunden sein könnte [2].</p> <p>Die einmalige Chance einer unverzerrteren Analyse sollte genutzt werden. Diese besteht darin, dass 18/25 NURTURE-Kinder nicht per NBS sondern über ihre älteren, an SMA erkrankten Geschwister identifiziert wurden [5]. Da eine hohe</p>	<p>Keine Änderung der Vorgehensweise im Bericht.</p> <p>Begründung: <u>Siehe Würdigung in vorangehender Zeile zu 3. (ebenfalls MDS)</u> Zu den Geschwisterkindern von der NURTURE-Population: <u>in der vorangehenden Zeile</u> wurde bereits dargelegt, dass der Großteil der Kinder mit 2 SMN2-Kopien ohne Therapie eine infantile SMA entwickeln würde; weitergehende Informationen zu Geschwisterkindern waren daher nicht erforderlich, um eine Nutzensaussage zur Therapievorverlegung treffen zu können, die ohnehin nur auf Basis dramatischer Effekte erfolgen konnte (siehe Vorbericht, Abschnitt A2.2.4).</p> <p>Der aktuellen Publikation De Vivo 2019 [29] sind dessen ungeachtet für einen Teil der</p>

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>Konkordanz zwischen Geschwistern hinsichtlich des SMA-Verlaufs besteht [5, 9], können trotz präsymptomatischer Behandlung die zugrunde liegende Verlaufsformen bei diesen Geschwistern mit einiger Sicherheit angenommen und bei den Auswertungen entsprechend berücksichtigt werden (z. B. durch Ausschluss derjenigen NURTURE-Kinder aus Analysen, deren Geschwister trotz 2 SMN2-Kopien einen Typ II Verlauf aufwiesen).</p> <p>Hierzu müsste Biogen offenlegen, wie viele und welche Kinder an SMA erkrankte Geschwister hatten, die einen Typ II oder Typ III Verlauf hatten und dies in den Analysen entsprechend berücksichtigen.</p> <p>Für die Kinder, deren Geschwister einen milderen Verlauf zeigten, wäre ein Vergleich mit den (wenigen) CHERISH-Kindern mit 2 SMN2-Kopien der Relevante.</p> <p>3 SMN2-Kopien:</p> <p>Hier gilt analog das oben Gesagte für Typ II (CHERISH) bzw. Kinder deren Geschwister Typ II entwickelt hatten (NURTURE). NURTURE-Kinder mit 3 SMN2-Kopien und Geschwistern mit Typ I oder III Verlauf müssten aus den Analysen ausgeschlossen werden.</p> <p>Des Weiteren scheint für ENDEAR die Einschränkung auf die Kinder mit einer Krankheitsdauer von &lt;12 Wochen für den Vergleich voreilig. Da die mediane Krankheitsdauer von ca. 13,5 Wochen in ENDEAR [6] ziemlich genau dem entspricht, was an Verzögerung zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung in der Bevölkerung für Typ I Kinder festgestellt wurde (3,6 Monate) [7], zielt diese Einschränkung offenbar auf folgenden Vergleich: NBS+Behandlung nach Watchful Waiting vs. NBS+präsymptomatischer Behandlung. Sinnvoll ist dies ohnehin nur dann, wenn man den Nutzen einer Watchful-Wating-Strategie für nachgewiesen hält, was man zum jetzigen Zeitpunkt bezweifeln muss (s. o.).</p> <p>Da auch nur ein Anhaltspunkt ausgesprochen wurde, erscheint zumindest auch der folgende Vergleich</p>	<p>NURTURE-Population, nämlich die Kinder, die im Laufe der Studie Symptome entwickelten, Informationen zu den Geschwisterkindern zu entnehmen.</p> <p>Ferner handelt es sich (ebenso wie zur Teilfragestellung früh- versus spätsymptomatischen Therapiebeginn) bezüglich dieser Teilfragestellung um die auf absehbare Zeit beste wissenschaftliche Evidenz zur Beantwortung der Frage des Nutzens einer präsymptomatischen gegenüber einer symptomatischen Behandlung.</p>



Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		gerechtfertigt: Kein NBS vs. NBS mit sofortigem Therapiebeginn bei präsymptomatischen Screeningpositiven. Daher sollte auch der gesamt aktive Arm aus ENDEAR mit den alters- und prognosegematchten Kindern aus NURTURE verglichen werden.	
Novartis	Allgemeine Aspekte zu den Ergebnissen	<p>Das IQWiG kommt in seinem Vorbericht zu dem Schluss, dass sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Neugeborenen screenings auf 5q-assozierte SMA im Vergleich zu keinem Screening ergibt. Die Novartis Pharma GmbH unterstützt das Ergebnis der Nutzenbewertung ausdrücklich.</p> <p>Das IQWiG betont in seinem Vorbericht in der Zusammenfassung (S.v) weiter, dass <i>„die verfügbaren Daten keine Schlüsse erlauben, ob durch das Screening identifizierte Kinder mit SMA bereits von einem präsymptomatischen Therapiebeginn profitieren würden. Dies gilt insbesondere für diejenigen Kinder mit späterem Krankheitsbeginn. Derzeit unklar ist vor allem die Behandlung von im Screening identifizierten Neugeborenen mit erwartbar spätem Krankheitsbeginn (≥ 4 SMN2-Kopien).“</i></p> <p>Novartis veröffentlichte 2018 in einem Poster Daten aus der laufenden Phase I/II Studie CLMI070X2201 zu Branaplam, einem Wirkstoff zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie des Typ1 (1). Die Auswertung des Endpunktes CHOP-INTEND (Beurteilung der motorischen Entwicklung) zeigte hierbei deutlich, dass ein jüngeres Lebensalter bei der Erstdosis mit einer verbesserten motorischen Entwicklung korreliert. Die Nebenwirkungen bleiben dabei sehr gering. Wie der Publikation von Charnas et al. entnommen werden kann, sank der maximal erreichte Wert im CHOP-INTEND mit steigendem Alter der Patienten bei Behandlungsbeginn.</p>	<p>Kenntnisnahme.</p> <p>Keine Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie CLMI070X2201, da Medikament zum Zeitpunkt der Berichterstellung noch nicht zugelassen.</p>

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		Die Daten suggerieren daher, dass auch Patienten mit ggf. spätem Krankheitsbeginn, die in einem systematischen Neugeborenencreening identifiziert werden, von einer möglichst frühzeitigen medikamentösen Therapie profitieren werden. Inwieweit dies mit einer sofortigen, d.h. präsymptomatischen, Therapieinitiierung einhergehen soll, liegt im Ermessen des behandelnden Experten. Ein positiver Gentest kann im Rahmen eines Neugeborenencreenings potentiell zu einer erhöhten Vigilanz führen, sodass das Einsetzen von Symptomen frühzeitig erkannt und entsprechend eine schnelle Therapiinitiierung erfolgen kann.	
Pilotprojekt Neugeborenen-screening SMA / Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin <sup>a</sup>	A2.1.4 Studientypen	<u>Anmerkung:</u> Es ist geplant, die Daten der Kinder, die im Pilotprojekt detektiert wurden, mit der Kohorte von nach Symptombeginn erfassten Kindern zu vergleichen, die im SMARtCARE Register dokumentiert werden.	Kenntnisnahme und Ergänzung des Kapitels 5 um die Information, dass ein solcher Vergleich geplant ist.
<b>4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung</b>			
Biogen	S. 22 (5.)	<i>IQWiG Vorbericht Konsequenzen der Ergebnisse für ein Neugeborenscreening</i> <i>(...) weitere zentrale Studie CHERISH zu nennen...Das Zeitfenster zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn betrug etwa 30 Monate (Nusinersengruppe) beziehungsweise 18 Monate (Schein-behandlungsgruppe). Dies entspricht nicht der aktuellen Versorgungssituation in Deutschland, da seit der Zulassung von Nusinersen mit der Therapie heutzutage in der Regel direkt nach der Diagnosestellung begonnen wird. Aus diesem Grund wurde die Studie als nicht relevant ausgeschlossen.</i>  <u>Anmerkung:</u> Wie im Dossier zur Nutzenbewertung 2017 beschrieben, zeigen die Ergebnisse der CHERISH-Studie, dass bei späterem Therapieeinsatz Patienten einen signifikanten	Keine Änderung.  Begründung: Gegenstand des vorliegenden Auftrags ist die Bewertung des Nutzens eines Neugeborenencreenings auf 5q-assozierte SMA; Der Nutzen der Therapie Nusinersen für Patientinnen und Patienten mit SMA wurde bereits mit der Zulassung von Nusinersen 2017 geklärt. Denn der medizinische Zusatznutzen von Nusinersen als Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“ gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt.  Wie bereits bei der <u>Würdigung der Stellungnahme des MDS</u> dargelegt, kann die Studie CHERISH keine geeigneten Daten zur

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>Nutzen von der Therapie erhalten — auch trotz des langen Zeitfensters zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn. Es zeigte sich ein Vorteil für Nusinersen im Vergleich zu BSC bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn in den patientenrelevanten Dimensionen Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Dies konnte anhand der Endpunkte „Anzahl der HFMSE-Responder, Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO, Veränderung des RULM-Scores, Veränderung des ACEND-Scores sowie Häufigkeit von Hospitalisierungen“ belegt werden.</p> <p>Dieser Zusatznutzen von Nusinersen wird auch durch den G-BA bestätigt, der die CHERISH-Studie in seine Bewertung mit einbezieht [3]. Der G-BA stuft die Ergebnisse als beträchtlich ein, da es sich hierbei um eine bislang nicht erreichte Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine spürbare Linderung der Erkrankung handelt.</p> <p>Zudem belegen die mit dieser Stellungnahme eingereichten zusätzlichen Ergebnisse eines Vergleichs von präsymptomatisch behandelten NURTURE-Patienten zu CHERISH-Patienten mit Therapiebeginn <math>\leq 14</math> Monate ebenfalls eine signifikant verbesserte Motorik gemessen anhand des HFMSE (siehe Anhang ‚Tabellenvorlage zum Vergleich präsymptomatischer vs. symptomatischer Therapiebeginn‘). In der CHERISH-Studie zeigte sich im Durchschnitt unter Therapie eine Zunahme des HFMSE-Scores. Im natürlichen Verlauf der Erkrankung zeigt sich so gut wie nie eine Zunahme, bedingt durch den stetig progredienten Verlust der motorischen Nervenfunktion.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Ergebnisse der CHERISH Studie sind in vollem Umfang in der vorliegenden Bewertung zu berücksichtigen. Mit Blick auf die vorliegenden Ergebnisse und gezeigten Vorteile von</p>	<p>Bewertung des Nutzens eines Neugeborenen Screenings beitragen.</p>

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		frühsymptomatischer und präsymptomatischer Therapie, sind die Ergebnisse der CHERISH Studie als eher konservativ einzustufen und lassen vermuten, dass ein kürzerer Abstand zwischen Diagnose und Therapiebeginn sich positiv auf die Ergebnisse auswirken würde.	
Pilotprojekt Neugeborenen-screening SMA / Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin <sup>a</sup>	Seite V der Zusammenfassung	<p><u>Anmerkung:</u> Aussage auf Seite V der Zusammenfassung, dass „die verfügbaren Daten keine Schlüsse erlauben, ob durch das Screening identifizierte Kinder mit SMA bereits von einem präsymptomatischen Therapiebeginn profitieren“ würden, kann auf Basis neuer Publikationen revidiert werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die inzwischen publizierten Daten der Nurture Studie<sup>1</sup> zeigen klar, dass sich der Verlauf der bereits präsymptomatisch behandelten Kinder mit spinaler Muskelatrophie von dem natürlichen Verlauf unterscheidet. Während Kinder mit zwei SMN-Gen2Kopien üblicherweise spätestens bis zum 2. Lebensjahr permanent beatmungspflichtig oder verstorben sind, war eine dauerhafte Beatmung bei den behandelten Kindern in keinem Fall notwendig.</p> <p>In der in Bayern und in NRW gemeinsam durchgeführten Pilotstudie zum Neugeborenen-Screening bei spinaler Muskelatrophie, welche seit Anfang 2018 läuft und inzwischen mehr als 250.000 Kinder eingeschlossen hat, konnte gezeigt werden, dass der Verlauf der Kinder, die durch das Screening detektiert wurden, dramatisch besser ist als der natürliche Verlauf, wie er aus den bisher publizierten natural-history Daten bekannt ist<sup>2</sup>.</p> <p>Im Unterschied zum Screening-Projekt in Australien<sup>3</sup>, bei welchem bei 44 % der gescreenten Kinder, die entsprechend dem dortigen Protokoll nicht von Anfang an behandelt wurden, Symptome auftraten, kam es bei keinem unserer Kinder unter Behandlung zum Neuauftreten von Symptomen.</p>	<p>Kenntnisnahme.</p> <p>Es erfolgte eine Anpassung im Bericht dahingehend, dass die Studien Vill 2019 [32] und Kariyawasam 2019 [33], die auch im Rahmen der Nachrecherche identifiziert wurden, als Studien zur diagnostischen Güte eingeschlossen wurden.</p>

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>4 Kinder in unserer Studie mit 2 bzw. 3 Kopien von SMN-2, die aus verschiedenen Gründen (1 x fehlende Kostenübernahme, 3 x Entscheidung der Eltern) nicht behandelt wurden, entwickelten Symptome einer SMA.</p>	<p>Bei der Publikation De Vivo 2019 [29], handelt es sich um die 1-armige laufende Studie NURTURE, die allein stehend nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden kann (siehe Kapitel 5 des Vorberichts). Die Ergebnisse dieser Studie, in der Kinder bereits präsymptomatisch mit Nusinersen behandelt werden, unterscheiden sich zweifellos dramatisch vom natürlichen Verlauf. Allerdings stellt der natürliche Verlauf lediglich den angemessenen Komparator für die Fragestellung dar, <i>ob</i> eine Behandlung nützt oder nicht (diese Frage wurde bereits mit der Nutzenbewertung von Nusinersen 2017 positiv beschieden). Zur Klärung der Frage, <i>wann</i> eine Therapie beginnen sollte, ist der natürliche Verlauf nicht der angemessene Komparator (siehe Abschnitt A4.2).</p> <p>Im Rahmen der vorliegenden Bewertung eines Neugeborenen screenings können behelfsweise vergleichende Studien zur Therapievorverlegung beitragen. Die Studie NURTURE fand hier Berücksichtigung im Rahmen des beim Hersteller angefragten Vergleichs zu einem präsymptomatischen Therapiebeginn versus einen späteren Therapiebeginn frühzeitig nach Auftreten von Symptomen (siehe Abschnitt 4.3.1.2 im Abschlussbericht)</p> <p>Die Publikation De Vivo 2019 wird somit lediglich ergänzend zu der vom Hersteller zur Verfügung gestellten retrospektiven vergleichenden Studie berücksichtigt, in der sich ein Studienarm aus Kindern der Studie NURTUTRE zusammensetzt.</p>

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Pilotprojekt Neugeborenen-screening SMA / Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin <sup>a</sup>	Allgemeine Aspekte	Zum Zeitpunkt der Erstellung des Berichts lagen die inzwischen erschienenen Publikationen zu ersten Ergebnissen der in Bayern und in NRW gemeinsam durchgeführten Pilotstudie zum Neugeborenen-Screening bei spinaler Muskelatrophie, aber auch zu anderen Screening-Projekten aus Australien noch nicht vor. Wir dürfen Ihnen die inzwischen veröffentlichte Publikation über die 1-Jahresdaten des in Bayern und NRW laufenden Pilotprojekts in der Anlage beilegen.	Kenntnisnahme (Berücksichtigung der erwähnten Publikationen <u>siehe vorangegangene Zeile</u> ).
<b>4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse</b>			
Biogen	Seite 11 (4.3.3)	<i>Vorbericht IQWiG 4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung, zum Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine sowie zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs und Therapieabbrüche wegen UEs wurde als hoch bewertet. Dies lag daran, dass keine Angaben zur Verteilung der Begleitbehandlung in den Subgruppen vorlagen. Da in der Studie jedoch eine Begleitbehandlung nach BSC erfolgte und verfügbare Angaben zur Gesamtpopulation auch vielfältige Begleitbehandlungen dokumentieren, wären zur Einschätzung eines möglichen Kointerventionsbias entsprechende Angaben für die Subgruppen erforderlich gewesen. Damit wurde die qualitative Ergebnissicherheit für alle Endpunkte als mäßig bewertet.</i>	Keine Änderung. Begründung: Dass eine Behandlung der Studienpopulation nach BSC erfolgte, war zweifelsfrei angemessen und erforderlich, dies und die verwendeten Standards werden nicht infrage gestellt. Für die berichtsrelevanten Subgruppen liegen allerdings keine Angaben dazu vor, welche konkreten Maßnahmen innerhalb der Subgruppen Einsatz fanden und ob diese zwischen den Subgruppen gleichverteilt waren, ist daher nicht bekannt. Es konnte somit für die Subgruppenanalyse keine Einschätzung eines möglichen Kointerventionsbias erfolgen. Daher wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung, zum Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine sowie zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs und Therapieabbrüche wegen UEs als hoch bewertet.

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p><u>Anmerkung:</u> Sowohl die Einschlusskriterien der ENDEAR-Studie als auch der G-BA in seiner Nutzenbewertung 2017 belegen und bestätigen das Einhalten der BSC-Maßnahmen für alle Studienpatienten und damit deren gleichmäßige Verteilung zwischen den Therapiearmen. Daraus kann kein erhöhtes Verzerrungspotential abgeleitet werden.</p> <p>Gemäß den Einschlusskriterien der Studie ENDEAR mussten alle Patienten die Richtlinien des Konsenses zu Standard of Care nach Wang et al. 2007 für die Teilnahme an der Studie erfüllen und über den Studienverlauf weiterhin einhalten [1]. Diese Richtlinien umfassen die im Studienprotokoll unter Appendix D gelisteten Maßnahmen für die Unterstützung im respiratorischen und gastrointestinalen Bereich, welche bei Kindern mit infantiler SMA meist sehr schwer betroffen sind [2]. Die im Studienprotokoll international anerkannten Maßnahmen umfassten:</p>	

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p><b>BSC: respiratorischer Bereich</b></p> <p>1. Eine Beurteilung der respiratorischen Behandlung und die Diskussion verschiedener Behandlungsoptionen sollte kurz nach der Diagnose durchgeführt werden. Hauptkomponenten der Untersuchung beinhalten die Bewertung der Effizienz des Abhustens, die Beobachtung der Atmung und die Überwachung des Gasaustauschs.</p> <p>2. Das akute Management bei Atemwegserkrankungen erfordert vermehrt Techniken zum Atemwegs- und Sekretmanagement unter Verwendung von mechanischer Insufflations-Exsufflation oder manueller Hustenhilfe, erhöhter Unterstützung der Atmung (einschließlich nicht invasiver Beatmung), Ernährungs- und Hydratationsmanagement und einen frühen Beginn einer Antibiotikatherapie.</p> <p>3. Das chronische Atemwegsmanagement umfasst Methoden für die Atemwegs-Clearance, einschließlich mechanischer Insufflations-Exsufflation oder manueller Hustenhilfe und nicht invasiver Beatmung.</p> <p>4. Routineimpfungen werden empfohlen.</p> <p>5. Diskussion mit den Familien bzgl. der Optionen für die respiratorische Behandlung und Festlegen der Ziele für die chronische und akute respiratorische Behandlung sollten frühzeitig im Krankheitsverlauf geführt werden. Diese sollten in einem laufenden Dialog besprochen werden.</p> <p>6. Die perioperative Versorgung umfasst eine gründliche präoperative Bewertung des respiratorischen Status, idealerweise durch einen Pulmologen und eine vorausschauende Begleitung durch das chirurgische Team und das postoperative Management für eine optimale Versorgung.</p>	



Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p><b>BSC: gastrointestinaler Bereich und Ernährungsmanagement</b></p> <p>1. Ernährungsprobleme und Schluckstörungen: Bulbäre Dysfunktion besteht grundsätzlich bei Patienten mit SMA und einer schweren Muskelschwäche und kann dazu führen, dass es zu Ernährungsproblemen und Schluckstörungen kommt. Im Zusammenhang damit kann es zu einer Aspirationspneumonie kommen, die häufig zum Tod führt.</p> <p>2. Gastrointestinale Dysfunktion: Zu den Problemen durch eine gastroösophageale Dysmotilität gehören Verstopfung, verzögerte Magenentleerung und ggf. lebensbedrohlicher gastroösophagealer Reflux.</p> <p>3. Wachstumsstörungen und Probleme bzgl. Unterernährung/Überernährung: Ohne ein optimales Management sind Wachstumsstörungen bei nicht sitzfähigen Patienten üblich. Hingegen besteht bei sitzfähigen und gehfähigen Patienten die Gefahr einer übermäßigen Gewichtszunahme. Das empfohlene Ernährungsmanagement beinhaltet die orale Ernährung oder Sondenernährung, Hydratation und das medizinische oder chirurgische Management gastroösophagealer Refluxkrankheiten.</p> <p>Auch der G-BA beschreibt in den tragenden Gründen im Verfahren zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a von Nusinersen „Alle Patienten erhielten eine Grundversorgung nach internationalen Behandlungsstandards (Best Supportive Care, BSC)“[3].</p> <p>Damit geht auch der G-BA davon aus, dass es keine Hinweise darauf gibt, dass die Grundversorgung sich unterschiedlich auf die Behandlungsarme verteilt. Der G-BA spricht auch nicht von einem hieraus abzuleitenden Verzerrungspotential.</p>	

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u>            Alle Patienten erhielten eine Grundversorgung nach internationalen Behandlungsstandards (Best Supportive Care, BSC). Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung, zum Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine sowie zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs und Therapieabbrüche wegen UEs wird als niedrig bewertet.</p>	
<b>4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten</b>			
Biogen	S. 20 (5.)	<p>Vorbericht IQWiG 5. Einordnung des Arbeitsergebnisses  <i>Um die grundsätzlich relevanten Daten aus der Studie NURTURE in der Nutzenbewertung berücksichtigen zu können, wurden beim Hersteller Daten zu einem Vergleich dieser präsymptomatisch therapierten Kinder mit symptomatisch therapierten Kindern (zum Beispiel aus den Studien ENDEAR und CHERISH) angefragt, in dem oben angeführte sowie weitere Aspekte berücksichtigt werden (siehe Details in Abschnitt A3.1.1.3). Der Hersteller hat diese Daten für November 2019 in Aussicht gestellt.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u>            Ein Vergleich präsymptomatisch therapierter Kinder aus der NURTURE Studie mit symptomatisch therapierten Kindern aus den Studien ENDEAR und CHERISH sind im Anhang ‚Tabellenvorlage zum Vergleich präsymptomatischer vs. symptomatischer Therapiebeginn‘ beigefügt.            Bei dem Vergleich von Patienten der NURTURE-Studie mit präsymptomatischem Therapiebeginn und 2 SMN2-Kopien gegenüber den Patienten der Studie ENDEAR mit symptomatischem Therapiebeginn und 2 SMN2-Kopien zeigten sich signifikante Ergebnisse in der Motorik als auch bei der Sicherheit zugunsten der präsymptomatisch behandelten Kinder.</p>	<p>Kenntnisnahme.            Es erfolgte eine Anpassung im Bericht dahingehend, dass die nachgelieferten Daten im Bericht dargestellt wurden und – sofern sie hierfür geeignet waren – zur Nutzenableitung herangezogen wurden.</p>

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der motorischen Funktionsfähigkeit gemessen anhand des HINE-2 (Subskala 2) (<math>p &lt; 0,0001</math>). Eine signifikant geringere Anzahl an Kindern erlitt <math>\geq 1</math> SUE (<math>p = 0,045</math>) sowie signifikant weniger Kinder erfuhren <math>\geq 1</math> schweres UE (<math>p = 0,002</math>). Es zeigte sich somit ein Zusatznutzen einer Behandlung vor Auftreten erster SMA-Symptome.</p> <p>Vergleicht man NURTURE-Patienten mit CHERISH-Patienten, die aufgrund verspätet einsetzender SMA-Symptome später behandelt worden sind, zeigen sich signifikante Ergebnisse hinsichtlich der motorischen Funktion bei Kindern <math>\geq 2</math> Jahre.</p> <p>Der Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HF MSE) erfasst mit 33 Items die Veränderung motorischer Funktionen und somit die klinische Progression der SMA. Anhand des HF MSE zeigt sich, dass Kinder mit präsymptomatischem Therapiebeginn und 3 <i>SMN2</i>-Kopien eine signifikante Verbesserung ihrer Motorik im Vergleich zu Kindern mit symptomatischem Therapiebeginn und 3 <i>SMN2</i>-Kopien zeigen (<math>p &lt; 0,05</math>). Die Anzahl Patienten mit mindestens 1 SUE, mindestens 1 schweren UE, Abbruch wegen UE oder mit Rückenschmerzen unterscheidet sich zwischen den Gruppen nicht.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine präsymptomatische Behandlung der Kinder mit 3 <i>SMN2</i>-Kopien gegenüber symptomatisch behandelten Kindern und 3 <i>SMN2</i>-Kopien führt zu einer erheblichen Verbesserung ihrer motorischen Fähigkeiten/Funktion und geht nicht mit einem erhöhten Risiko an Nebenwirkungen einher.</p>	

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>4.3.4.4 Ergebnisse zum Erreichen motorischer Meilensteine (Berücksichtigung Fragebogen CHOP INTEND)</b>			
Avexis	Abschnitt 4.3.4.4 (S. 12)	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG führt aus, dass in der Studie ENDEAR zu dem Endpunkt „Erreichen motorischer Meilensteine“ zwei verschiedene Instrumente, der HINE-2 und der CHOP INTEND zum Einsatz kamen. Für beide Instrumente sieht das IQWiG keine abschließende Validierung und keine Validierung einer MID („minimal important difference“). Dennoch wurde der HINE-2 inklusive Responderanalysen berücksichtigt, der CHOP INTEND jedoch ausgeschlossen, da es sich laut IQWiG um eine andere Operationalisierung desselben Endpunkts handele. Zu diesen Aussagen und dem resultierenden Vorgehen des IQWiG ist auf verschiedener Ebene Stellung zu nehmen.</p> <p><b>1. Erreichen motorischer Meilensteine</b> Patienten mit SMA sind in ihrer motorischen Entwicklung stark eingeschränkt. Das Spektrum reicht von Patienten, die niemals sitzen lernen, zu Patienten, die erst im Erwachsenenalter Einschränkungen ihrer motorischen Funktion bis zum Verlust der Gehfähigkeit erleiden. Dementsprechend ist über das gesamte Krankheitsspektrum hinweg das Erreichen oder auch der Verlust von motorischen Meilensteinen ein wesentliches Kriterium, das auch als Endpunkt in entsprechenden klinischen Studien abgebildet sein sollte. Für die Erfassung motorischer Meilensteine gibt es verschiedene Möglichkeiten der Operationalisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Definition der Meilensteine nach WHO (World Health Organization)</li> <li>• HINE-2 (Hammersmith Infant Neurological Examination, Subskala 2: Motorische Meilensteine)</li> <li>• Definition der Meilensteine nach Bayley-Scale</li> </ul>	<p>Keine Änderung. Begründung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In Bezug auf die Studie ENDEAR liefert der CHOP INTEND nur unwesentlich zusätzliche Informationen über die des HINE-2 hinaus. Zum einen bilden die Items des CHOP INTEND eine feingliedrigere Motorik ab als der HINE-2. Es zeigten sich unter Therapie bei den im HINE-2 abgebildeten motorischen Meilensteinen jedoch bereits Effekte, sodass eine Betrachtung von detaillierteren motorischen Funktionen verzichtbar scheint. Des Weiteren liegen die Ergebnisse zum CHOP INTEND für die berichtsrelevanten Subgruppen nur in Form von Responderanalysen bzw. MW-Änderungen bezogen auf den Gesamtscore vor, nicht aber für die einzelnen Items, die den Gesamtscore weiter erklären könnten. Dass die Ergebnisse zum Gesamtscore in dieselbe Richtung weisen wie die herangezogenen Ergebnisse des HINE-2, wurde im Vorbericht bereits angemerkt.</li> <li>▪ Es ist gut möglich, dass in zukünftigen Bewertungen der CHOP INTEND Berücksichtigung findet, wenn keine anderen geeigneten Daten zum Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine vorliegen.</li> <li>▪ Die herausragende Bedeutung des Erreichens eines Meilensteins (wie z. B. freies Stehen) wird geteilt. Für den angefragten Vergleich prä- versus frühsymptomatischen Therapiebeginn wurden deshalb beim Hersteller Ergebnisse zum (vollständigen) Erreichen eines Meilensteins (wie z. B. freies Stehen) angefragt und von diesem zur Verfügung gestellt.</li> </ul>

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p><i>WHO</i>            Motorische Meilensteine sind wichtige Bewertungskriterien, nicht nur bei Patienten mit SMA, sondern auch in der normalen Entwicklung von Kindern. Dementsprechend hat die World Health Organization (WHO) Definitionen motorischer Meilenstein festgelegt, die zur Bewertung herangezogen werden können und für die aus Studien Altersspannen vorliegen, in welchem Alter diese Meilensteine im Verlauf der normalen Entwicklung erwartet werden [7-9]. Unabhängiges Sitzen wird von der WHO definiert als aufrechtes Sitzen mit aufrechter Kopfhaltung für mindestens 10 Sekunden, das Kind verwendet weder die Arme noch die Hände als Unterstützung [7].</p> <p><i>HINE-2</i>            Im HINE-2 ist keine genaue Definition des für SMA Typ 1 wesentlichen Meilensteins des unabhängigen Sitzens direkt abgebildet. Das Messinstrument wurde nicht für SMA Typ 1 entwickelt und validiert, es konnte anhand des HINE-2 jedoch gezeigt werden, dass motorische Meilensteine bei Patienten mit SMA Typ 1 im Prinzip nicht erreicht werden [10]. Ein Responsekriterium kann aus diesen Beobachtungen jedoch nicht abgeleitet werden, zumal für die Subskala 2 gar keine Punktwertung vorgesehen ist (Asymmetrie). Entsprechend verzichtet auch der G-BA in der Nutzenbewertung zu Nusinersen auf eine Darstellung der Responderanalyse im Beschluss [11]. Behelfsweise wird von den Autoren der Studienpublikation das Erreichen der Kategorien „stable sit“ und „pivots“ als das Erreichen des Meilensteins „independent sitting“ angenommen [12], dieses Vorgehen wird von AveXis als adäquat eingeschätzt.</p> <p><i>Bayley-Scale</i>            Ein validiertes Messinstrument zur Bewertung der motorischen Funktion ist der Bayley-Scale [13]. Im Rahmen der Bewertung der motorischen Fähigkeiten wird mit Item #26 u. a. auch das unabhängige Sitzen (<math>\geq 30</math> Sekunden) als motorischer Meilenstein bewertet. Der Bayley-Scale wurde auch vom G-</p>	

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>BA in anderen Nutzenbewertung als validiertes und patientenrelevantes Messinstrument zur Bewertung der motorischen Funktion bei kleinen Kindern eingeschätzt [14, 15].</p> <p><b>2. CHOP INTEND</b></p> <p>Entgegen der Aussagen des IQWiG handelt es sich beim CHOP INTEND um ein validiertes Messinstrument zur Bewertung der motorischen Funktion bei Kindern mit SMA Typ 1 [16-18]. Es handelt sich hierbei nicht um ein Messinstrument, das das Erreichen eines weiten Spektrums motorischer Meilensteine abbildet (Rollen und Kopfkontrolle werden erfasst), sondern um ein Messinstrument zur Bewertung der motorischen Funktion von Patienten mit SMA Typ 1, die im natürlichen Verlauf weiter fortgeschrittene motorische Meilensteine wie freies Sitzen, Stehen, Gehen gar nicht erreichen. Der CHOP INTEND ist das einzige krankheitsspezifische Messinstrument für die Erfassung der motorischen Funktion bei Patienten mit SMA Typ 1 und sollte somit zusätzlich zu motorischen Meilensteinen bei Patienten mit infantiler SMA in jedem Fall berücksichtigt werden. Auch der G-BA berücksichtigt den CHOP INTEND bei der Bewertung von Nusinersen zusätzlich zur Auswertung des HINE-2 [11, 19].</p> <p>Es ist richtig, dass für den CHOP INTEND keine validierte MID vorliegt, so dass Responderanalysen mit einer Verbesserung von 4 Punkten als Responsekriterium eine eingeschränkte Aussagekraft haben, aber es ist auch hier die besondere Situation zu würdigen: Da es sich um das einzige validierte Messinstrument für Patienten mit SMA Typ 1 handelt, liegen für diese Patientengruppen Referenzwerte bzw. Beobachtungen aus dem natürlichen Verlauf vor. Im natürlichen Verlauf wird ab Eintreten der Symptomatik im Wesentlichen keine Verbesserung des CHOP INTEND mehr beobachtet [20], sondern eine kontinuierliche Abnahme. Basierend auf dieser Beobachtung ist jeder Trend in die andere Richtung, d. h. jede Verbesserung als patientenrelevant zu</p>	

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>betrachten, woraus nachvollziehbar eine Responseschwelle von 4 Punkten festgelegt wurde. Eine bessere Bewertung lässt im vorliegenden Krankheitsbild das Erreichen bestimmter Schwellenwerte zu: CHOP INTEND-Werte von 40 werden von Kindern mit SMA Typ 1 fast nie erreicht [20] und wenn, dann erfolgt unweigerlich später eine Abnahme des Wertes. Ein Erreichen von Werten, die 50 Punkte überschreiten, wird bereits mit einer mildereren Form der Erkrankung (SMA Typ 2) assoziiert [21]. Der Maximalwert beträgt 64 Punkte.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Das Heranziehen des HINE-2 wird als sachgerechtes Vorgehen eingeschätzt, wenn in einer Studie keine andere Erfassung des Erreichens motorischer Meilensteine stattgefunden hat. Entsprechend dem Vorgehen von Finkel et al. 2017 sollten statt der Responderanalysen die Anteile an Patienten mit Erreichen eines motorischen Meilensteins für die Bewertung herangezogen werden.</p> <p>Der CHOP INTEND ist ein validiertes Messinstrument, das eigens zur Bewertung der motorischen Funktion von Patienten mit SMA Typ 1 entwickelt wurde. Der CHOP INTEND sowie das Erreichen bestimmter Schwellenwerte (40 Punkte im Fall von SMA Typ 1) sollte als zusätzlicher patientenrelevanter Endpunkt (motorische Funktion) aufgenommen werden.</p>	
Biogen	S. 12 (4.3.4.4) und S. 12 (4.3.4.4)	<p>Vorbericht IQWiG 4.3.4.4. Ergebnisse zum Erreichen motorischer Meilensteine</p> <p>Zu dem Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine lagen aus der Studie ENDEAR für die berichtsrelevanten Subgruppen Ergebnisse zu den Instrumenten HINE-2 (als primärem Endpunkt der Studie) und CHOP (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuro-muscular Disorders) INTEND in unterschiedlichen Operationalisierungen vor. Die Instrumente wurden bislang beide nicht abschließend validiert. Darüber hinaus gibt es keine validierte Minimal important Difference (MID) für die Instrumente.</p>	<p>Keine Änderung.</p> <p>Begründung: siehe Würdigung <u>in vorangehender Zeile</u> (Stellungnahme Avaxis)</p>

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>Vorbericht IQWiG 4.3.4.4. Ergebnisse zum Erreichen motorischer Meilensteine</p> <p><u>Von einer Darstellung des CHOP INTEND wird darüber hinaus abgesehen, da es sich um eine andere Operationalisierung desselben Endpunkts handelt. Die Ergebnisse weisen in dieselbe Richtung wie die des HINE-2.</u></p> <p>Anmerkung: Der HINE-2 und der CHOP INTEND sind als unabhängige patientenrelevante Bewertungsskalen der motorischen Funktion und Fähigkeit zu betrachten. Dies wird auch in der Nutzenbewertung durch den G-BA im Jahr 2017 deutlich, der für beide Instrumente auf Basis der standardisierten Mittelwertdifferenz einen Zusatznutzen vergibt.</p> <p>Beim HINE handelt es sich um ein Instrument zur Messung der motorischen Funktionsfähigkeit bei Säuglingen und Kleinkindern zwischen 2–24 Monaten. Es besteht aus 37 Items, verteilt auf drei Abschnitte: (1) eine neurologische Untersuchung, (2) Beurteilung der motorischen Entwicklung und (3) Beurteilung des Verhaltens.</p> <p>Die Subskala 2 zur Beurteilung der Motorik besteht aus 8 Kategorien, die verschiedene motorische Meilensteine abbilden: (1) Bewusstes Greifen, (2) Fähigkeit in Rückenlage zu treten, (3) Kopfkontrolle, (4) Drehen, (5) Sitzen, (6) Krabbeln, (7) Stehen und (8) Gehen. In der Nutzenbewertung bewertet der G-BA den HINE als patientenrelevantes Instrument, dessen Validierung allerdings noch nicht vollständig abgeschlossen ist [3].</p>	



Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>Der HINE ist ein von Experten entwickeltes, etabliertes und krankheitsspezifisches Instrument. Die Kategorien, die im HINE abgefragt werden, werden von Experten als inhaltlich valide (Inhaltsvalidität) erachtet [4-6]. In einer Analyse von Bishop et al. wurde anhand von Säuglingen mit SMA untersucht, ob der HINE (Subskala 2) geeignet, zuverlässig und sensitiv auf Veränderungen ist. Über den Zeitverlauf konnten Veränderungen im HINE bei 16 von 19 Patienten in allen Domänen beobachtet werden. Verbesserungen im HINE korrelierten mit Änderungen in anderen neuromuskulären Endpunktparametern verbunden mit einer sehr guten Test-Retest-Reliabilität für den HINE (<math>R = 0,987</math>; <math>P &lt; 0.0001</math>) [7][24]. Zudem existiert ein standardisiertes Trainingsprogramm zur richtigen Anwendung des Tests [8].</p> <p>Der CHOP INTEND wurde speziell für die Beurteilung der Entwicklung der Motorik von Säuglingen mit motorischer Schwäche, einschließlich Säuglingen mit SMA, entwickelt. Die Skala besteht aus 16 Items [9]. Beurteilt werden entweder spontane Bewegungen (durch Beobachtung) oder aktive Bewegungen: (1) spontane Bewegung (obere Extremität); (2) spontane Bewegung (untere Extremität); (3) Handgriff; (4) Kopf in der Mittellinie; (5) Hüftadduktoren; (6) Drehen von den Beinen ausgelöst; (7) Drehen von den Armen ausgelöst; (8) Schulter- und Ellbogenflexion und horizontale Abduktion; (9) Flexion von Schulter und Ellbogen; (10) Knieextension; (11) Flexion der Hüfte und Dorsalflexion des Fußes, (12) Kopfkontrolle, (13) Ellbogenflexion, (14) Halsflexion, (15) Kopf-/Nackenextension, (16) Lateralflexion der Wirbelsäule. Der CHOP INTEND erfasst daher zusätzliche und andere motorische Entwicklungen als der HINE.</p>	

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>Der CHOP INTEND ist ein von Experten entwickeltes, etabliertes und krankheitsspezifisches Instrument [3]. In einer Arbeit von Glanzman et al. (2010) wurde gezeigt, dass das Instrument reliabel ist. Dies wurde anhand der Reliabilitätskriterien der Interrater-Reliabilität, der Test-Retest Reliabilität sowie der internen Konsistenz untersucht [10]. Zudem wurde die Validität des CHOP INTEND durch eine weitere Arbeit von Glanzman et al. (2011) gezeigt. In dieser wurde der CHOP INTEND inhaltlich als valide bewertet. Außerdem wurde gezeigt, dass er eine Übereinstimmungsvalidität (concurrent validity) aufweist [11].</p> <p>In kürzlich aufgesetzten und laufenden nationalen und internationalen SMA-Registern unter Leitung bzw. Supervision von klinischen Experten werden sowohl der HINE-2 als auch der CHOP INTEND nebeneinander eingesetzt. Dies unterstreicht die Bedeutung beider Instrumente in der Beurteilung der motorischen Fähigkeiten in der klinischen Praxis unabhängig voneinander.</p> <p><i>Die Beurteilung des G-BA 2017 fällt auch positiv aus und er erkennt folgendes an [3]: ‚Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Der CHOP INTEND ist speziell zur Beurteilung motorischer Fähigkeiten bei Säuglingen mit SMA Typ I entwickelt worden.‘</i></p> <p>Stellt man nun beide Instrumente gegenüber, zeigen sich gravierende Unterschiede.</p> <p>Der CHOP INTEND erfasst anhand von 16 Items aktive Bewegungen und ausgelöste Reflexbewegungen, wohingegen der HINE-2 anhand von 8 Items die motorische Funktion hinsichtlich umfassender motorischer Meilensteine wie beispielsweise dem Sitzen beurteilt.</p>	

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>Es wird anhand des CHOP INTEND eher die Beweglichkeit als die motorische Funktion im Gesamten erfasst. Es erfolgt beispielsweise die Extension der Knie. Kann das Kind sichtbar die Knie in einen 45° Winkel beugen? Dies wird anhand des HINE beispielsweise gar nicht erfasst. Mittels des HINE-2 wird aber wiederum die Fähigkeit zu Sitzen erfasst, was im CHOP INTEND nicht enthalten ist. Der CHOP INTEND ist spezifischer mit mehr Items, um auch feinere Veränderungen zu erkennen und von daher eine wichtige Ergänzung zu der HINE-Skala.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u>  HINE-2 und CHOP INTEND sind validierte Instrumente zur Erfassung motorischer Fähigkeiten bei Patienten mit SMA. Die Instrumente HINE-2 und CHOP INTEND sind als unabhängige Messinstrumente zu betrachten und sind beide notwendig, um eine allumfassende Beschreibung des Bewegungsspektrums von SMA-Patienten zu erhalten.</p>	
Novartis	4.3.4.4 (S.12)	<p><u>Anmerkung:</u>  Das IQWiG führt aus, dass in der eingeschlossenen Studie ENDEAR zwei Endpunkte erhoben wurden, die das Erreichen motorischer Meilensteine erfassen. Weiter wird beschrieben, dass beide Endpunkte bislang nicht abschliessend validiert wurden und es darüber hinaus keine validierte MID für beide Instrumente gibt.</p> <p>Dennoch wird der HINE-2 in der Nutzenbewertung berücksichtigt und der CHOP-INTEND von der Bewertung ausgeschlossen. Dieses Vorgehen ist für die Novartis Pharma GmbH nicht nachvollziehbar. Der CHOP INTEND ist ein zuverlässiges, einfach umzusetzendes und gut verträgliches Instrument um die motorischen Fähigkeiten im Besonderen von SMA Typ 1 und ähnlich schwachen Säuglinge mit neuromuskulären Erkrankungen zu messen und ist ein wichtiger Parameter in klinischen Studien (2).</p>	<p>Keine Änderung.</p> <p>Begründung: siehe Würdigung <u>in vorangehenden Zeilen</u> (Stellungnahme Avexis)</p>

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>Zusätzlich beschreibt der G-BA den Endpunkt in der Nutzenbewertung zu Nusinersen als etabliertes und krankheitsspezifisches Instrument und bezieht die Ergebnisse des Endpunktes unterstützend zum primären Endpunkt der ENDEAR Studie (HINE Responder) mit in die Nutzenbewertung bei Nusinersen mit ein (3).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der CHOP-INTEND, welcher speziell bei Patienten mit SMA Typ-1, seine Anwendung findet und die Erreichung motorischer Meilensteine erfasst, sollte mit in die Nutzenbewertung einfließen, da er eine sinnvolle Ergänzung zum HINE-2 darstellt.</p>	
<b>4.3.4.4 Ergebnisse zum Erreichen motorischer Meilensteine (nachgelieferte Daten zu Einzelitems des HINE-2)</b>			
Biogen	S. 12 (4.3.4.4)	<p><i>Vorbericht IQWiG 4.3.4.4. Ergebnisse zum Erreichen motorischer Meilensteine</i></p> <p><i>Des Weiteren wurden Ergebnisse zu Responderanalysen für die erfassten einzelnen Items des HINE-2 dargestellt. Diese lagen allerdings nur auf Basis des Efficacy Sets vor</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Ergebnisse der grafischen Darstellung der erfassten einzelnen Items des HINE-2 auf Basis der ITT sind im Anhang 'Tabellenvorlage zum Vergleich präsymptomatischer vs. symptomatischer Therapiebeginn' beigefügt.</p> <p>Es zeigt sich durchgehend für alle Einzelitems des HINE-2, dass eine präsymptomatische Behandlung bei 2 SMN2-Kopien bei der Mehrheit der Kinder zum Erreichen der Meilensteine führt, wohingegen symptomatisch behandelte Kinder die Meilensteine meist nicht erreichen:</p>	<p>Kenntnisnahme.</p> <p>Es erfolgte eine Anpassung im Bericht dahingehend, dass die nachgelieferten Daten – sofern sie hierfür geeignet waren – im Bericht dargestellt und zur Nutzenableitung herangezogen wurden.</p>

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dreht sich im Sitzen: 14 von 15 präsymptomatisch behandelten Kindern, 1 von 34 symptomatisch behandelten Kindern</li> <li>▪ Krabbeln: 11 von 15 präsymptomatisch behandelten Kindern, 0 von 34 symptomatisch behandelten Kindern</li> <li>▪ Freies Stehen: 9 von 15 präsymptomatisch behandelten Kindern, 0 von 34 symptomatisch behandelten Kindern</li> <li>▪ Freies Gehen: 7 von 15 präsymptomatisch behandelten Kindern, 0 von 34 symptomatisch behandelten Kindern</li> </ul> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Ein Vorteil eines präsymptomatischen Therapiebeginns zeigt sich auch auf der Ebene der einzelnen Items des HINE-2.</p>	
<b>5 Einordnung des Arbeitsergebnisses</b>			
Biogen	S. 19 (5.)	<p><i>Vorbericht IQWiG 5. Einordnung des Arbeitsergebnisses</i> <i>Es bleiben auch viele weitere Fragen unbeantwortet. Bislang ist beispielsweise ungeklärt, wie lange die Behandlung fortgesetzt werden sollte. Die Verabreichung bei Patientinnen und Patienten mit Skoliose [23] oder Spondylodese [38] gestaltet sich zudem häufig schwierig und bedarf häufig einer Steuerung mithilfe bildgebender Verfahren mit Kontrastmittel, Anästhesie und meist auch einer stationären Überwachung [39,40]. Auch werden mögliche Auswirkungen der mit der intrathekalen Verabreichung einhergehenden wiederholten Anästhesien auf die Hirnentwicklung von Kleinkindern diskutiert [41-43]. Ferner steigt bei einer Steuerung der Lumbalpunktionen mittels radiologischer Verfahren das Krebsrisiko [38,44,45].</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) stuft das Nutzen-Risiko-Verhältnis auch nach Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten von Nusinersen als</p>	Kenntnisnahme.  Keine Änderung.

Stellungnehmender	Bezug (Abschnitt / Seite im Vorbericht)	Wortlaut der Stellungnahme und des Änderungsvorschlags	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>unverändert ein. Die Daten der noch laufenden Studie SHINE zeigen, dass mittlerweile Patienten mit einer Behandlungsdauer im Mittel von 1084 Tagen (960 Tage bei Patienten mit infantiler SMA und 1162 Tage bei Patienten mit später einsetzender SMA) auch bei langfristiger Behandlung keine nachteiligen Effekte erfahren.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Das CHMP stuft das Nutzen-Risiko-Verhältnis auch nach den regelmäßig vorzulegenden Unterlagen zur Sicherheit von Nusinersen als unverändert ein. Weitere Ergebnisse zur Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Nusinersen werden nach weiterer Beobachtung in der Studie SHINE vorliegen.</p>	
Pilotprojekt Neugeborenen-screening SMA / Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin <sup>a</sup>	S.21 erster Abschnitt	<p>Da der Zweck der genetischen Reihenuntersuchung auf SMA die Identifikation von erkrankten Kindern und nicht von einer Anlageträgerschaft ist, steht der Nachweis einer Anlageträgerschaft für SMA dieser genetischen Reihenuntersuchung nicht entgegen. Die Gesetzesbegründung im GenDG bezieht sich auf genetische Reihenuntersuchungen mit dem Zweck, Anlageträgerschaften zu identifizieren, die sich bei den Untersuchten selbst gesundheitlich nicht auswirken (Heterozygotenscreening, z.B. <math>\beta</math>-Thalassämie-Screening bei Erwachsenen). Dies ist nach §16 GenDG nicht zulässig</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wir schlagen vor, den ersten Absatz auf S.21 [„Mit manchen Testverfahren ..... Beachtung finden“] zu streichen.</p>	<p>Keine Änderung. Begründung: Die Auffassung der Stellungnehmenden wird geteilt, dass allein die Möglichkeit des Nachweises einer Anlageträgerschaft für SMA einer genetischen Reihenuntersuchung nicht entgegensteht. Diese Absicht wird mit dem Passus im Bericht auch nicht verfolgt. Vielmehr hat er informativen Charakter, um darauf hinzuweisen, dass bei einer Einführung eines Neugeborenen-screenings auf SMA in Deutschland die Identifikation von heterozygoten Trägern und die Verarbeitung dieser Information theoretisch möglich wären, aber nicht erlaubt wären.</p>
a: Die Stellungnahme des Pilotprojekts Neugeborenencreening SMA und die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin waren wortgleich.			
BSC: Best supportive Care; CHMP: Ausschuss für Humanarzneimittel; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: spinale Muskelatrophie			

## A5 Literatur

1. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy: a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 124.
2. Orphanet. Spinale Muskelatrophie, proximale, Typ 1 [online]. 07.2009 [Zugriff: 25.01.2019]. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=DE&Expert=83330](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=83330).
3. Orphanet. Spinale Muskelatrophie, proximale [online]. 07.2009 [Zugriff: 12.02.2019]. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=DE&Expert=70](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=70).
4. Prior TW. Perspectives and diagnostic considerations in spinal muscular atrophy. *Genet Med* 2010; 12(3): 145-152.
5. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995; 80(1): 155-165.
6. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007; 22(8): 1027-1049.
7. Taylor JL, Lee FK, Yazdanpanah GK, Staropoli JF, Liu M, Carulli JP et al. Newborn blood spot screening test using multiplexed real-time PCR to simultaneously screen for spinal muscular atrophy and severe combined immunodeficiency. *Clin Chem* 2015; 61(2): 412-419.
8. Dobrowolski SF, Pham HT, Downes FP, Prior TW, Naylor EW, Swoboda KJ. Newborn screening for spinal muscular atrophy by calibrated short-amplicon melt profiling. *Clin Chem* 2012; 58(6): 1033-1039.
9. Michelson D, Ciafaloni E, Ashwal S, Lewis E, Narayanaswami P, Oskoui M et al. Evidence in focus: nusinersen use in spinal muscular atrophy; report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 91(20): 923-933.
10. Dubowitz V. Chaos in the classification of SMA: a possible resolution. *Neuromuscul Disord* 1995; 5(1): 3-5.
11. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* 2015; 51(2): 157-167.
12. Munsat TL, Davies KE. International SMA Consortium Meeting (26-28 June 1992, Bonn, Germany): meeting report. *Neuromuscul Disord* 1992; 2(5-6): 423-428.
13. Russman BS. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurol* 2007; 22(8): 946-951.

14. Chien YH, Chiang SC, Weng WC, Lee NC, Lin CJ, Hsieh WS et al. Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Pediatr* 2017; 190: 124-129.e1.
15. Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. Delay in diagnosis of spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Pediatr Neurol* 2015; 53(4): 293-300.
16. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. G12.-: spinale Muskelatrophie und verwandte Syndrome [online]. In: ICD-10-GM Version 2019. 21.09.2018 [Zugriff: 17.05.2019]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/block-g10-g14.htm#G12>.
17. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Datenbankeintrag zu: Spinraza 12mg Injektionslösung; Biogen; Ampullen [online]. In: ABDA-Fertigarzneimittel. [Zugriff: 27.11.2018]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/abda-datenbank/datenbankinformation-abda-fertigarzneimittel/>.
18. European Medicines Agency. Spinraza: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 27.12.2018 [Zugriff: 25.01.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/spinraza-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_de.pdf).
19. Hoffmann-La Roche. A study to evaluate long term safety, tolerability, and effectiveness of olesoxime in patients with spinal muscular atrophy (SMA): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.10.2018 [Zugriff: 06.12.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02628743>.
20. AveXis. Single-dose gene replacement therapy clinical trial for patients with spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.10.2018 [Zugriff: 06.12.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03461289>.
21. Food and Drug Administration. FDA approves innovative gene therapy to treat pediatric patients with spinal muscular atrophy, a rare disease and leading genetic cause of infant mortality [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.05.2019 [Zugriff: 18.06.2019]. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-innovative-gene-therapy-treat-pediatric-patients-spinal-muscular-atrophy-rare-disease>.
22. Messina S. New directions for SMA therapy. *J Clin Med* 2018; 7(9): 251.
23. Vill K, Blaschek A, Schara U, Kölbel H, Hohenfellner K, Harms E et al. Spinale Muskelatrophie: Zeit für das Neugeborenen Screening? *Nervenarzt* 2017; 88(12): 1358-1366.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres („Kinder-Richtlinien“) [online]. 16.12.2010 [Zugriff: 05.09.2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-506/RL\\_Kinder\\_2010-12-16.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-506/RL_Kinder_2010-12-16.pdf).



25. Ionis Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy: study ISIS 396443-CS3B; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
26. Biogen. Nusinersen (Spinraza): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; 5q-assozierte spinale Muskelatrophie (SMA) [online]. 30.06.2017 [Zugriff: 04.07.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1991/2017-06-30\\_Modul4A\\_Nusinersen.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1991/2017-06-30_Modul4A_Nusinersen.pdf).
27. Biogen. Anhang zur Stellungnahme: Vergleich präsymptomatischer vs. symptomatischer Therapiebeginn. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentose-verfahren/s-projekte/s18-02-neugeborenencreening-auf-spinale-muskelatrophie-sma.10782.html#documents> im Dokument "Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht"].
28. Biogen. An open-label study to assess the efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple doses of ISIS 396443 delivered intrathecally to subjects with genetically diagnosed and presymptomatic spinal muscular atrophy: study 232SM201; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
29. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: interim efficacy and safety results from the phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 2019; 29(11): 842-856.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
31. Czibere L, Burggraf S, Fleige T, Glück B, Keitel LM, Landt O et al. High-throughput genetic newborn screening for spinal muscular atrophy by rapid nucleic acid extraction from dried blood spots and 384-well qPCR. *Eur J Hum Genet* 30.07.2019 [Epub ahead of print].
32. Vill K, Kölbl H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemöller B, Harms E et al. One year of newborn screening for SMA: results of a German pilot project. *Journal of neuromuscular diseases* 2019; 6(4): 503-515.
33. Kariyawasam DST, Russell JS, Wiley V, Alexander IE, Farrar MA. The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience. *Genet Med* 14.10.2019 [Epub ahead of print].
34. Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, Koval C, Haser B, Ortiz V et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med* 2018; 20(6): 608-613.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nusinersen: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO [online]. 02.10.2017 [Zugriff: 12.07.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1992/2017-07-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Nusinersen\\_D-294.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1992/2017-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Nusinersen_D-294.pdf).
36. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J et al. Supplementary appendix to "Finkel RS, Mercuri E, Darras BT et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2017;377: 1723-32" [online]. [Zugriff: 20.11.2018]. URL: [https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1702752/suppl\\_file/nejmoa1702752\\_appendix.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1702752/suppl_file/nejmoa1702752_appendix.pdf).
37. Prakash V. Spinraza: a rare disease success story. Gene Ther 2017; 24(9): 497.
38. Biogen. A study for participants with spinal muscular atrophy (SMA) who previously participated in nusinersen (ISIS 396443) investigational studies (SHINE): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.01.2019 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02594124>.
39. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2018; 378(7): 625-635.
40. Biogen. A study to assess the efficacy and safety of nusinersen (ISIS 396443) in participants with later-onset spinal muscular atrophy (SMA) (CHERISH): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.02.2018 [Zugriff: 14.06.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02292537>.
41. Ionis Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with later-onset spinal muscular atrophy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 14.06.2019]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-001947-18](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001947-18).
42. Ionis Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with later-onset spinal muscular atrophy [CHERISH]: study ISIS 396443-CS4; clinical study report synopsis [online]. In: Biogen Clinical Trial Results. 06.06.2017 [Zugriff: 14.06.2019]. URL: <http://clinicalresearch.biogen.com/Content/Studies/CS4%20Biogen.com%20Packet.pdf>.
43. Biogen. A study to assess the safety and tolerability of nusinersen (ISIS 396443) in participants with spinal muscular atrophy (SMA) (EMBRACE): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.01.2019 [Zugriff: 14.06.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02462759>.

44. Biogen Idec Research. A phase 2, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the safety and tolerability and explore the efficacy of ISIS 396443 (BIIB058) administered intrathecally in subjects with spinal muscular atrophy who are not eligible to participate in the clinical studies ISIS 396443-CS3B or ISIS 396443-CS4 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 14.06.2019]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-003657-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003657-33).
45. Stolte B, Totzeck A, Kizina K, Bolz S, Pietruck L, Monninghoff C et al. Feasibility and safety of intrathecal treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756286418803246.
46. Lorenz HM, Kühnle I, Edler J, Hobbiebrunken E, Wilichowski E, Tsaknakis K et al. Intrathekale Nusinersen-Therapie bei Kindern mit Spinaler Muskelatrophie und Wirbelsäulendeformitäten. *Klin Padiatr* 2018; 230(4): 231-233.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Nusinersen: mündliche Anhörung; 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; stenografisches Wortprotokoll [online]. [Zugriff: 31.07.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-298/2017\\_11\\_06\\_Wortprotokoll\\_Nusinersen\\_D-294.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-298/2017_11_06_Wortprotokoll_Nusinersen_D-294.pdf).
48. Haché M, Swoboda KJ, Sethna N, Farrow-Gillespie A, Khandji A, Xia S et al. Intrathecal injections in children with spinal muscular atrophy: nusinersen clinical trial experience. *J Child Neurol* 2016; 31(7): 899-906.
49. Psaty BM, Platt R, Altman RB. Neurotoxicity of generic anesthesia agents in infants and children: an orphan research question in search of a sponsor. *JAMA* 2015; 313(15): 1515-1516.
50. Food and Drug Administration. FDA approves label changes for use of general anesthetic and sedation drugs in young children [online]. 27.04.2017 [Zugriff: 14.06.2019]. URL: <https://www.fda.gov/media/104705/download>.
51. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012; 380(9840): 499-505.
52. Wurster CD, Winter B, Wollinsky K, Ludolph AC, Uzelac Z, Witzel S et al. Intrathecal administration of nusinersen in adolescent and adult SMA type 2 and 3 patients. *J Neurol* 2019; 266(1): 183-194.
53. Bundesregierung. Gesetzentwurf der Bundesregierung: Entwurf eines Gesetzes über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG); Drucksache 16/10532 [online]. 13.10.2008 [Zugriff: 14.03.2019]. URL: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/105/1610532.pdf>.
54. King NMP, Bishop CE. New treatments for serious conditions: ethical implications. *Gene Ther* 2017; 24(9): 534-538.

55. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras B, Day J et al. Treatment algorithm for infants diagnosed with spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Neuromuscul Dis* 2018; 5(2): 145-158.
56. Biogen. A phase 2, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the safety and tolerability and explore the efficacy of ISIS 396443 (BIIB058) administered intrathecally in subjects with spinal muscular atrophy who are not eligible to participate in the clinical studies ISIS 396443-CS3B or spoSIS 396443-CS4: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 03.05.2019 [Zugriff: 27.06.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003657-33/results>.
57. Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, Shell R, Prior TW, McColly M et al. Impact of age and motor function in a phase 1/2a study of infants with SMA type 1 receiving single-dose gene replacement therapy. *Pediatr Neurol* 13.05.2019 [Epub ahead of print].
58. Nennstiel U, Hohenfellner K, Müller-Felber W, Röschinger W. Neugeborenen-Screening auf Cystinose und Spinale Muskelatrophie. Bayer Aztebl 2018; (3): 107.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Neugeborenen screening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie: Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht; Auftrag S18-02. Köln: IQWiG; 2020.
60. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf).
61. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
62. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
63. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
64. Pepe MS, Alonzo TA. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. *Biostatistics* 2001; 2(3): 249-260.
65. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): W1-12.

66. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536.
67. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
68. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
69. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.
70. Leemis LM, Trivedi KS. A comparison of approximate interval estimators for the Bernoulli parameter. *Am Stat* 1996; 50(1): 63-68.
71. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990.
72. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332.
73. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-64.
74. Hotelling H. The generalization of student's ratio. *Ann Math Stat* 1931; 2(3): 360-378.
75. Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-based comparison of methods for meta-analysis of proportions and rates [online]. 11.2013 [Zugriff: 22.01.2019]. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0076998/pdf/PubMedHealth\\_PMH0076998.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0076998/pdf/PubMedHealth_PMH0076998.pdf).
76. Biogen. A study to assess the efficacy and safety of nusinersen (ISIS 396443) in infants with spinal muscular atrophy (ENDEAR): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 28.07.2017 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193074>.
77. Isis Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-004422-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004422-29).

78. Isis Pharmaceuticals. Eine randomisierte, doppelblinde, scheinbehandlungskontrollierte Phase-3-Studie zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von intrathekal verabreichtem ISIS 396443 bei Patienten mit infantiler spinaler Muskelatrophie [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00009141>.
79. Ionis Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy: study ISIS 396443-CS3B; clinical study report synopsis [online]. In: Biogen Clinical Trial Results. 10.02.2017 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <http://clinicalresearch.biogen.com/Content/Studies/CS3b%20Biogen.com%20Packet.pdf>.
80. Biogen. A study to assess the efficacy and safety of nusinersen (ISIS 396443) in infants with spinal muscular atrophy (ENDEAR): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.07.2017 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02193074>.
81. Isis Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 15.07.2017 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004422-29/results>.
82. National Taiwan University Hospital. Newborn screening for spinal muscular atrophy: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.11.2016 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02123186>.
83. Biogen. A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy: study ISIS 396443-CS3B; clinical study report erratum 3 [unveröffentlicht]. 2017.
84. Ionis Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy: study ISIS 396443-CS3B; clinical study report erratum 4 [unveröffentlicht]. 2017.
85. Servais L, Farrar M, Finkel RS, Kirschner J, Muntoni F, Sun P et al. Nusinersen demonstrates greater efficacy in infants with shorter disease duration: final results from the ENDEAR study in infants with spinal muscular atrophy (SMA) [Poster]. 22nd International Annual Congress of the World Muscle Society; 03-07102017; Saint Malo, Frankreich.
86. Biogen. A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy: study ISIS 396443-CS3B; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

87. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377(18): 1723-1732.
88. Ionis Pharmaceuticals. A study to assess the efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple doses of nusinersen (ISIS 396443) delivered intrathecally to patients with infantile-onset spinal muscular atrophy: study ISIS396443-CS3A; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
89. Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital. Neonatal spinal muscular atrophy (SMA) screening (SMA): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 08.08.2018 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03217578>.
90. Centre Hospitalier Régional de la Citadelle. Sun may arise on SMA: newborn screening of SMA in Belgium; study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 20.11.2018 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03554343>.
91. Boemer F, Caberg JH, Dideberg V, Dardenne D, Bours V, Hiligsmann M et al. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscul Disord* 2019; 29(5): 343-349.
92. RTI International. Early check: expanded screening in newborns; study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 13.12.2018 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03655223>.
93. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
94. Bartels B, Montes J, Van der Pol WL, De Groot JF. Physical exercise training for type 3 spinal muscular atrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; (3): CD012120.
95. Meylemans A, De Bleecker J. Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: a systematic review. *Acta Neurol Belg* 06.08.2019 [Epub ahead of print].
96. Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Vencesla A, Rodriguez-Alvarez FJ et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(3): 208-215.

## **A6 Studienlisten**

### **A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten**

#### **A6.1.1 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn**

1. Bartels B, Montes J, Van der Pol WL, De Groot JF. Physical exercise training for type 3 spinal muscular atrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; (3): CD012120.
2. Meylemans A, De Bleecker J. Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: a systematic review. *Acta Neurol Belg* 06.08.2019 [Epub ahead of print].
3. Michelson D, Ciafaloni E, Ashwal S, Lewis E, Narayanaswami P, Oskoui M et al. Evidence in focus: nusinersen use in spinal muscular atrophy; report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 91(20): 923-933.

### **A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen**

#### **A6.2.1 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette sowie Studien zur diagnostischen Güte**

##### **Nicht INS1/D1**

1. Ar Rochmah M, Harahap NIF, Niba ETE, Nakanishi K, Awano H, Morioka I et al. Genetic screening of spinal muscular atrophy using a real-time modified COP-PCR technique with dried blood-spot DNA. *Brain Dev* 2017; 39(9): 774-782.
2. Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK, Henricsson M, Darin N. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatr* 2009; 98(5): 865-872.
3. Bishop KM, Montes J, Finkel RS. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Exam-Part 2: experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve* 2018; 57(1): 142-146.
4. Cao YY, Zhang WH, Qu YJ, Bai JL, Jin YW, Wang H et al. Diagnosis of spinal muscular atrophy: a simple method for quantifying the relative amount of survival motor neuron gene 1/2 using sanger DNA sequencing. *Chin Med J (Engl)* 2018; 131(24): 2921-2929.
5. Chen WJ, Wu ZY, Wang N, Lin MT, Mu-Rong SX. Rapid diagnosis of spinal muscular atrophy using denaturing high-performance liquid chromatography. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2005; 22(3): 291-293.
6. Corcia P, Khoris J, Couratier P, Mayeux-Portas V, Bieth E, De Toffol B et al. SMN1 gene study in three families in which ALS and spinal muscular atrophy co-exist. *Neurology* 2002; 59(9): 1464-1466.
7. Evans MC, Cherry JJ, Androphy EJ. Differential regulation of the SMN2 gene by individual HDAC proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 414(1): 25-30.



8. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2002; 70(2): 358-368.
9. Gitlin JM, Fischbeck K, Crawford TO, Cwik V, Fleischman A, Gonye K et al. Carrier testing for spinal muscular atrophy. *Genet Med* 2010; 12(10): 621-622.
10. Harahap NI, Harahap IS, Kaszynski RH, Nurputra DK, Hartomo TB, Pham HT et al. Spinal muscular atrophy patient detection and carrier screening using dried blood spots on filter paper. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012; 16(2): 123-129.
11. Ibrahim S, Moatter T, Saleem AF. Spinal muscular atrophy: clinical spectrum and genetic mutations in Pakistani children. *Neurol India* 2012; 60(3): 294-298.
12. Kim CA, Passos-Bueno MR, Marie SK, Cerqueira A, Conti U, Marques-Dias MJ et al. Clinical and molecular analysis of spinal muscular atrophy in Brazilian patients. *Genet Mol Biol* 1999; 22(4): 487-492.
13. NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Nusinersen for paediatric-onset spinal muscular atrophy: first line. Birmingham: NIHR HSRIC; 2016.
14. Rashnonejad A, Onay H, Atik T, Atan Sahin O, Gokben S, Tekgul H et al. Molecular genetic analysis of survival motor neuron gene in 460 Turkish cases with suspicious spinal muscular atrophy disease. *Iranian Journal of Child Neurology* 2016; 10(4): 30-35.
15. Sivanesan S, Howell MD, Didonato CJ, Singh RN. Antisense oligonucleotide mediated therapy of spinal muscular atrophy. *Transl Neurosci* 2013; 4(1): 1-7.
16. Sumner CJ, Kolb SJ, Harmison GG, Jeffries NO, Schadt K, Finkel RS et al. SMN mRNA and protein levels in peripheral blood: biomarkers for SMA clinical trials. *Neurology* 2006; 66(7): 1067-1073.
17. Zappata S, Tiziano F, Neri G, Brahe C. Deletions in the SMN gene in infantile and adult spinal muscular atrophy patients from the same family. *Hum Genet* 1996; 97(3): 315-318.
18. Zarkov M, Stojadinovic A, Sekulic S, Barjaktarovic I, Peric S, Kekovic G et al. Association between the SMN2 gene copy number and clinical characteristics of patients with spinal muscular atrophy with homozygous deletion of exon 7 of the SMN1 gene. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72(10): 859-863.

## **Nicht INS2**

1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Clinical review report: nusinersen (Spinraza); CADTH common drug review [online]. 01.2018 [Zugriff: 28.05.2019]. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533989/pdf/Bookshelf\\_NBK533989.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533989/pdf/Bookshelf_NBK533989.pdf).
2. MacKenzie A. Sense in antisense therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2012; 366(8): 761-763.

3. Mailman MD, Heinz JW, Papp AC, Snyder PJ, Sedra MS, Wirth B et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genet Med* 2002; 4(1): 20-26.
4. Michelson D, Ciafaloni E, Ashwal S, Lewis E, Narayanaswami P, Oskoui M et al. Evidence in focus: nusinersen use in spinal muscular atrophy; report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 91(20): 923-933.
5. Rose NC, Wick M. Current recommendations: screening for Mendelian disorders. *Semin Perinatol* 2016; 40(1): 23-28.

## **Nicht D2**

1. Anhuf D, Eggermann T, Rudnik-Schoneborn S, Zerres K. Determination of SMN1 and SMN2 copy number using TaqMan technology. *Hum Mutat* 2003; 22(1): 74-78.
2. Arkblad EL, Darin N, Berg K, Kimber E, Brandberg G, Lindberg C et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification improves diagnostics in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2006; 16(12): 830-838.
3. Claborn MK, Stevens DL, Walker CK, Gildon BL. Nusinersen: a treatment for spinal muscular atrophy. *Ann Pharmacother* 2019; 53(1): 61-69.
4. Dobrowolski SF, Pham HT, Downes FP, Prior TW, Naylor EW, Swoboda KJ. Newborn screening for spinal muscular atrophy by calibrated short-amplicon melt profiling. *Clin Chem* 2012; 58(6): 1033-1039.
5. Eggermann T, Eggermann K, Elbracht M, Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. A new splice site mutation in the SMN1 gene causes discrepant results in SMN1 deletion screening approaches. *Neuromuscul Disord* 2008; 18(2): 146-149.
6. Haider MZ, Moosa A, Dalal H, Habib Y, Reynold L. Gene deletion patterns in spinal muscular atrophy patients with different clinical phenotypes. *J Biomed Sci* 2001; 8(2): 191-196.
7. Hamzi K, Bellayou H, Itri M, Nadifi S. PCR-RFLP, sequencing, and quantification in molecular diagnosis of spinal muscular atrophy: limits and advantages. *J Mol Neurosci* 2013; 50(2): 270-274.
8. Jedrzejowska M, Borkowska J, Zimowski J, Kostera-Pruszczyk A, Milewski M, Jurek M et al. Unaffected patients with a homozygous absence of the SMN1 gene. *Eur J Hum Genet* 2008; 16(8): 930-934.
9. Kesari A, Idris MM, Chandak GR, Mittal B. Genotype-phenotype correlation of SMN locus genes in spinal muscular atrophy patients from India. *Exp Mol Med* 2005; 37(3): 147-154.
10. Koul R, Al Futaisi A, Chacko A, Rao V, Simsek M, Muralitharan S et al. Clinical and genetic study of spinal muscular atrophies in Oman. *J Child Neurol* 2007; 22(10): 1227-1230.

11. Kubo Y, Nishio H, Saito K. A new method for SMN1 and hybrid SMN gene analysis in spinal muscular atrophy using long-range PCR followed by sequencing. *J Hum Genet* 2015; 60(5): 233-239.
12. Liang YH, Chen XL, Yu ZS, Chen CY, Bi S, Mao LG et al. Deletion analysis of SMN1 and NAIP genes in Southern Chinese children with spinal muscular atrophy. *J Zhejiang Univ Sci B* 2009; 10(1): 29-34.
13. Marini M, Sasongko TH, Watihayati MS, Atif AB, Hayati F, Gunadi et al. Allele-specific PCR for a cost-effective & time-efficient diagnostic screening of spinal muscular atrophy. *Indian J Med Res* 2012; 135(1): 31-35.
14. Niba ETE, Ar Rochmah M, Harahap NIF, Awano H, Morioka I, Iijima K et al. SMA diagnosis: detection of SMN1 deletion with real-time mCOP-PCR system using fresh blood DNA. *Kobe J Med Sci* 2017; 63(3): E80-E83.
15. Ogino S, Leonard DG, Rennert H, Wilson RB. Spinal muscular atrophy genetic testing experience at an academic medical center. *J Mol Diagn* 2002; 4(1): 53-58.
16. Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, Pearl DK, Pyatt RE, Mihal DC et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet A* 2010; 152A(7): 1608-1616.
17. Seo J, Singh NN, Ottesen EW, Lee BM, Singh RN. A novel human-specific splice isoform alters the critical C-terminus of survival motor neuron protein. *Sci Rep* 2016; 6: 30778.
18. Shafeghati Y, Teymourian S, Babamohammadi G, Afrouzan F, Almadani N, Karimi-Nejad R et al. Molecular diagnosis Iranian patients with spinal muscular atrophy. *Arch Iran Med* 2004; 7(1): 47-52.
19. Sheng-Yuan Z, Xiong F, Chen YJ, Yan TZ, Zeng J, Li L et al. Molecular characterization of SMN copy number derived from carrier screening and from core families with SMA in a Chinese population. *Eur J Hum Genet* 2010; 18(9): 978-984.
20. Shin S, Park SS, Hwang YS, Lee KW, Chung SG, Lee YJ et al. Deletion of SMN and NAIP genes in Korean patients with spinal muscular atrophy. *J Korean Med Sci* 2000; 15(1): 93-98.
21. Taylor JL, Lee FK, Yazdanpanah GK, Staropoli JF, Liu M, Carulli JP et al. Newborn blood spot screening test using multiplexed real-time PCR to simultaneously screen for spinal muscular atrophy and severe combined immunodeficiency. *Clin Chem* 2015; 61(2): 412-419.
22. Vidal-Folch N, Gavrilov D, Raymond K, Rinaldo P, Tortorelli S, Matern D et al. Multiplex droplet digital PCR method applicable to newborn screening, carrier status, and assessment of spinal muscular atrophy. *Clin Chem* 2018; 64(12): 1753-1761.
23. Wadman RI, Stam M, Jansen MD, Van der Weegen Y, Wijngaarde CA, Harschnitz O et al. A comparative study of SMN protein and mRNA in blood and fibroblasts in patients with spinal muscular atrophy and healthy controls. *PLoS One* 2016; 11(11): e0167087.

24. Zuluaga-Sanchez S, Teynor M, Knight C, Thompson R, Lundqvist T, Ekelund M et al. Cost effectiveness of nusinersen in the treatment of patients with infantile-onset and later-onset spinal muscular atrophy in Sweden. *Pharmacoeconomics* 2019; 37(6): 04. 845–865.

#### **Nicht INS3**

1. Zaldivar T, Montejo Y, Acevedo AM, Guerra R, Vargas J, Garofalo N et al. Evidence of reduced frequency of spinal muscular atrophy type I in the Cuban population. *Neurology* 2005; 65(4): 636-638.

#### **Nicht D4**

1. Niba ETE, Rochmah MA, Harahap NIF, Awano H, Morioka I, Iijima K et al. Spinal muscular atrophy: advanced version of screening system with real-time mCOP-PCR and PCR-RFLP for SMN1 deletion. *Kobe J Med Sci* 2019; 65(2): E49-E53.

#### **Nicht INS5**

1. Grafe KA. Spinale Muskelatrophie: Test soll ins Neugeborenen-Screening. *Pharm Ztg* 2018; 163(34): 16.

2. Howell RR. Fifty years of newborn screening. *Mol Genet Metab* 2014; 113(1-2): 4-5.

3. Ke Q, Zhao ZY, Mendell JR, Baker M, Wiley V, Kwon JM et al. Progress in treatment and newborn screening for Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *World J Pediatr* 2019; 15(3): 219-225.

4. Rudnik-Schöneborn S, Zerres K. Spinale Muskelatrophien. *Med Genet* 2009; 21(3): 349-357.

5. Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Hahnen E, Meng G, Voit T, Hanefeld F et al. Apparent autosomal recessive inheritance in families with proximal spinal muscular atrophy affecting individuals in two generations. *Am J Hum Genet* 1996; 59(5): 1163-1165.

6. Swoboda KJ. Seize the day: newborn screening for SMA. *Am J Med Genet A* 2010; 152A(7): 1605-1607.

7. Wadman M. Newborn screening urged for fatal neurological disorder. *Science* 2018; 360(6396): 1385.

#### **Nicht D5**

1. Czech C, Tang W, Bugawan T, Mano C, Horn C, Iglesias VA et al. Biomarker for spinal muscular atrophy: expression of SMN in peripheral blood of SMA patients and healthy controls. *PLoS One* 2015; 10(10): e0139950.

2. De Sanctis R, Pane M, Coratti G, Palermo C, Leone D, Pera MC et al. Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(1): 24-28.

3. He J, Zhang QJ, Lin QF, Chen YF, Lin XZ, Lin MT et al. Molecular analysis of SMN1, SMN2, NAIP, GTF2H2, and H4F5 genes in 157 Chinese patients with spinal muscular atrophy. *Gene* 2013; 518(2): 325-329.
4. Kabra M, Arora S, Maria A, Aggarwal R. Preserved umbilical cord facilitates antenatal diagnosis of spinal muscular atrophy. *Indian Pediatr* 2003; 40(5): 415-418.
5. Kaneko K, Arakawa R, Urano M, Aoki R, Saito K. Relationships between long-term observations of motor milestones and genotype analysis results in childhood-onset Japanese spinal muscular atrophy patients. *Brain Dev* 2017; 39(9): 763-773.
6. Liu Z, Zhang P, He X, Liu S, Tang S, Zhang R et al. New multiplex real-time PCR approach to detect gene mutations for spinal muscular atrophy. *BMC Neurol* 2016; 16(1): 141.
7. Pyatt RE, Mihal DC, Prior TW. Assessment of liquid microbead arrays for the screening of newborns for spinal muscular atrophy. *Clin Chem* 2007; 53(11): 1879-1885.
8. Pyatt RE, Prior TW. A feasibility study for the newborn screening of spinal muscular atrophy. *Genet Med* 2006; 8(7): 428-437.
9. Watihayati MS, Zabidi-Hussin AMH, Tang TH, Matsuo M, Nishio H, Zilfalil BA. Corrigendum: deletion analyses of SMN1 and NAIP genes in Malaysian spinal muscular atrophy patients (*Pediatrics International* 2007; 49 (1): 11-14). *Pediatr Int* 2007; 49(2): 303.

#### **Nicht INS6/D6**

1. Vinas PCI, Martin HI, Zaldivar VT, Garofalo GN, Zayas GM, Guerra BR et al. Molecular evaluation in infantile spinal muscular atrophy. *Rev Chil Pediatr* 2013; 84(5): 499-504.

#### **Nicht INS7/D7**

1. Aartsma-Rus A. FDA approval of nusinersen for spinal muscular atrophy makes 2016 the year of splice modulating oligonucleotides. *Nucleic Acid Ther* 2017; 27(2): 67-69.
2. Boemer F, Caberg JH, Dideberg V, Dardenne D, Bours V, Hiligsmann M et al. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscul Disord* 2019; 29(5): 343-349.
3. Bürglen L, Spiegel R, Ignatius J, Cobben JM, Landrieu P, Lefebvre S et al. SMN gene deletion in variant of infantile spinal muscular atrophy. *Lancet* 1995; 346(8970): 316-317.
4. Clayton EW, Brothers KB. State-offered ethnically targeted reproductive genetic testing. *Genet Med* 2016; 18(2): 126-127.
5. Prasad V. Cost-effectiveness of nusinersen for spinal muscular atrophy: reply. *JAMA Pediatrics* 2018; 172(7): 701-702.
6. Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, Pearl DK, Pyatt RE, Mihal DC et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Obstet Gynecol Surv* 2010; 65(11): 697-699.

## **A6.2.2 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn**

### **Nicht INT1**

1. Fehlings DL, Kirsch S, McComas A, Chipman M, Campbell K. Evaluation of therapeutic electrical stimulation to improve muscle strength and function in children with types II/III spinal muscular atrophy. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44(11): 741-744.
2. Montes J, Garber CE, Kramer SS, Montgomery MJ, Dunaway S, Kamil-Rosenberg S et al. Single-blind, randomized, controlled clinical trial of exercise in ambulatory spinal muscular atrophy: why are the results negative? *J Neuromuscul Dis* 2015; 2(4): 463-470.
3. Shrader JA, Kats I, Kokkinis A, Zampieri C, Levy E, Joe GO et al. A randomized controlled trial of exercise in spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2(7): 739-747.

### **Nicht INT2**

1. Bishop KM, Montes J, Finkel RS. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Exam-Part 2: experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve* 2018; 57(1): 142-146.
2. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Swoboda KJ, 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-e2506.
3. Porro F, Rinchetti P, Magri F, Riboldi G, Nizzardo M, Simone C et al. The wide spectrum of clinical phenotypes of spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1: a systematic review. *J Neurol Sci* 2014; 346(1-2): 35-42.
4. Rustler V, Daggelmann J, Streckmann F, Bloch W, Baumann FT. Whole-body vibration in children with disabilities demonstrates therapeutic potentials for pediatric cancer populations: a systematic review. *Support Care Cancer* 2019; 27(2): 395-406.
5. Schoser B, Fong E, Geberhiwot T, Hughes D, Kissel JT, Madathil SC et al. Maximum inspiratory pressure as a clinically meaningful trial endpoint for neuromuscular diseases: a comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 52.

### **Nicht INT3**

1. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2018; 378(7): 625-635.

### **Nicht INT5**

1. Aartsma-Rus A. FDA approval of nusinersen for spinal muscular atrophy makes 2016 the year of splice modulating oligonucleotides. *Nucleic Acid Ther* 2017; 27(2): 67-69.
2. Aartsma-Rus A. Genetic therapies for spinal muscular atrophy type 1. *Lancet Neurol* 2018; 17(2): 111-112.

3. Ameri AA. Spinale Muskelatrophie (SMA): Antisense-Oligonukleotid Nusinersen bei SMA zugelassen. *Psychopharmakotherapie* 2017; 24(5): 239-240.
4. Aragon-Gawinska K, Seferian AM, 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-e1318.
5. Burns JK, Kothary R, Parks RJ. Opening the window: the case for carrier and perinatal screening for spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2016; 26(9): 551-559.
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pharmacoeconomic review report: nusinersen (Spinraza); CADTH common drug review [online]. 01.2018 [Zugriff: 27.05.2019]. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534118/pdf/Bookshelf\\_NBK534118.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534118/pdf/Bookshelf_NBK534118.pdf).
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pharmacoeconomic review report (resubmission): nusinersen (Spinraza); CADTH common drug review [online]. 04.2019 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/srpe0576/pdf/>.
8. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST, Montes J, De Vivo DC et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016; 86(10): 890-897.
9. Claborn MK, Stevens DL, Walker CK, Gildon BL. Nusinersen: a treatment for spinal muscular atrophy. *Ann Pharmacother* 2019; 53(1): 61-69.
10. Corey DR. Synthetic nucleic acids and treatment of neurological diseases. *JAMA Neurology* 2016; 73(10): 1238-1242.
11. Corey DR. Nusinersen, an antisense oligonucleotide drug for spinal muscular atrophy. *Nat Neurosci* 2017; 20(4): 497-499.
12. Cunha MC, Oliveira AS, Labronici RH, Gabbai AA. Spinal muscular atrophy type II (intermediary) and III (Kugelberg-Welander): evolution of 50 patients with physiotherapy and hydrotherapy in a swimming pool. *Arq Neuropsiquiatr* 1996; 54(3): 402-406.
13. Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, Finkel RS, Foster R, Hughes SG 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): 919-932.
14. Diener HC. Nusinersen im Vergleich zu Placebo bei Kindern mit Krankheitsbeginn nach dem 6. Lebensmonat. *Psychopharmakotherapie* 2018; 25(4): 215-216.
15. Farrar MA, Teoh HL, Carey KA, Cairns A, Forbes R, Herbert K et al. Nusinersen for SMA: expanded access programme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89(9): 937-942.
16. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016; 388(10063): 3017-3026.

17. Finsterer J, Soraru G. Onset manifestations of spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease). *J Mol Neurosci* 2016; 58(3): 321-329.
18. Garg S. Management of scoliosis in patients with Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy: a literature review. *J Pediatr Rehabil Med* 2016; 9(1): 23-29.
19. Geraci AP, Black K, Jin M, Rimler S, Evans A. Transforaminal lumbar puncture for intrathecal nusinersen administration. *Muscle Nerve* 2018; 58(1): E4-E5.
20. Gerrity MS, Prasad V, Obley AJ. Concerns about the approval of nusinersen sodium by the US food and drug administration. *JAMA Intern Med* 2018; 178(6): 743-744.
21. Hoy SM. Nusinersen: a review in 5q spinal muscular atrophy. *CNS Drugs* 2018; 32(7): 689-696.
22. Ioos C. There are other ways to manage spinal muscular atrophy type 1. *Chest* 2005; 127(4): 1463-1464.
23. La Foresta S, Faraone C, Sframeli M, Vita GL, Russo M, Profazio C et al. Intrathecal administration of nusinersen in type 1 SMA: successful psychological program in a single Italian center. *Neurol Sci* 2018; 39(11): 1961-1964.
24. Landfeldt E, Edström J, Sejersen T, Tulinius M, Lochmüller H, Kirschner J. Quality of life of patients with spinal muscular atrophy: a systematic review. *Eur J Paediatr Neurol* 2019; 23(3): 347-356.
25. Lewelt A, Krosschell KJ, Stoddard GJ, Weng C, Xue M, Marcus RL et al. Resistance strength training exercise in children with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2015; 52(4): 559-567.
26. Montes J, Dunaway Young S, Mazzone ES, Pasternak A, Glanzman AM, Finkel RS et al. Nusinersen improves walking distance and reduces fatigue in later-onset spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2019; 60(4): 409-414.
27. Montes J, Garber CE, Kramer SS, Montgomery MJ, Dunaway S, Kamil-Rosenberg S et al. A randomized, controlled clinical trial of exercise in patients with spinal muscular atrophy: methods and baseline characteristics. *J Neuromuscul Dis* 2014; 1(2): 151-161.
28. Orrell RW. Motor neuron disease: systematic reviews of treatment for ALS and SMA. *Br Med Bull* 2010; 93(1): 145-159.
29. Pane M, Coratti G, Sansone VA, Messina S, Bruno C, Catteruccia M et al. Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: twelve-month real-world data. *Ann Neurol* 2019; 86(3): 443-451.
30. Pane M, Palermo C, Messina S, Sansone VA, Bruno C, Catteruccia M et al. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: preliminary results on motor function. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(7): 582-585.
31. Pearlman S, Pourmand R. Evaluation of a patient presenting with progressive weakness and atrophy of the upper extremities. *J Clin Neuromuscul Dis* 2003; 5(1): 51-59.



32. 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. *J Neuromuscul Dis* 2018; 5(2): 135-143.
33. Preisler N, Andersen G, Thogersen F, Crone C, Jeppesen TD, Wibrand F et al. Effect of aerobic training in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy disease). *Neurology* 2009; 72(4): 317-323.
34. Ross LF, Kwon JM. Spinal muscular atrophy: past, present, and future. *Neoreviews* 2019; 20(8): e437-e451.
35. Sansone VA, Albamonte E, Salmin F, Casiraghi J, Pirola A, Bettinelli M et al. Intrathecal nusinersen treatment for SMA in a dedicated neuromuscular clinic: an example of multidisciplinary and integrated care. *Neurol Sci* 2019; 40(2): 327-332.
36. Sansone VA, 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". *Eur J Paediatr Neurol* 2018; 22(4): 729-731.
37. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E et al. Safety and treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3: a prospective observational study. *J Neuromuscul Dis* 2019; 6(4): 453-465.
38. Yong J, Moffett M, Lucas S. Implementing a global expanded access program (EAP) for infantile-onset spinal muscular atrophy (type I): understanding the imperative, impact and challenges. *J Neuromuscul Dis* 2019; 6(2): 227-231.
39. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Dubowitz V, Emery AEH, Forst R, Granata C et al. Guidelines for symptomatic therapy in spinal muscular atrophy (SMA). *Acta Cardiologica* 1995; 7(2): 61-66.

#### **Nicht INT6**

1. Vasconcellos Jorge MGA, Carrapatoso BC, Fernandes ABS. Physical therapy in spinal muscular atrophy type I: a literature review. *Revista Neurociencias* 2013; 21(3): 402-407.

#### **Nicht INT7**

1. Nusinersen (Spinraza) for spinal muscular atrophy. *Med Lett Drugs Ther* 2017; 59(1517): 50-52.
2. Nusinersen use in spinal muscular atrophy. *Pediatrics* 2019; 143(1): e20183335.
3. Prasad V. Cost-effectiveness of Nusinersen for spinal muscular atrophy: reply. *JAMA Pediatrics* 2018; 172(7): 701-702.
4. Richardson RC. Cost-effectiveness of Nusinersen for spinal muscular atrophy. *JAMA Pediatrics* 2018; 172(7): 701.

### **A6.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen**

#### **Nicht INS5/INT5/D5**

1. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen screening. Nationaler Screeningreport Deutschland 2016 [online]. 07.2018 [Zugriff: 05.02.2019]. URL: [http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d\\_2016.pdf](http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2016.pdf).
2. Evidence-based Review Group. Evidence-based review of newborn screening for spinal muscular atrophy (SMA): final report (v5.2) [online]. 13.03.2018 [Zugriff: 05.02.2019]. URL: <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/reports-recommendations/sma-final-report.pdf>.
3. Institute for Clinical and Economic Review. Spinraza and Zolgensma for spinal muscular atrophy: effectiveness and value: draft evidence report [online]. 20.12.2018 [Zugriff: 05.02.2019]. URL: [https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/07/ICER\\_SMA\\_Draft\\_Evidence\\_Report\\_122018-1.pdf](https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/07/ICER_SMA_Draft_Evidence_Report_122018-1.pdf).
4. Prior TW, Finanger E. Spinal muscular atrophy [online]. In: GeneReviews. 22.12.2016 [Zugriff: 07.02.2019]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>.
5. Rudnik-Schöneborn S, Zerres K. Spinale Muskelatrophien. Med Genet 2017; 29(1): 21-34.

#### **Nicht INS7/INT7/D7**

1. Bertini E, Hwu WL, Reyna SP, Farwell W, Gheuens S, Sun P et al. Efficacy and safety of nusinersen in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): interim results from the NURTURE study. Eur J Paediatr Neurol 2017; 21(Suppl 1): e14.
2. Mercuri E, Finkel R, Kirschner J, Chiriboga C, Kuntz N, Sun P et al. Efficacy and safety of nusinersen in children with later-onset spinal muscular atrophy (SMA): end of study results from the phase 3 CHERISH study. Neuromuscul Disord 2017; 27(Suppl 2): S210.

## A7 Suchstrategien

### A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

#### A7.1.1 Suchstrategien für vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette und Studien zur diagnostischen Güte

##### 1. MEDLINE

###### *Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to October 21, 2019

#	Searches
1	exp muscular atrophy, spinal/
2	(spinal* adj1 muscular* adj1 atroph*).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp infant/
5	(newborn* or neonat* or pediatric* or infant*).ti,ab.
6	or/4-5
7	neonatal screening/
8	and/3,7
9	*mass screening/
10	screen*.ti,ab.
11	or/9-10
12	and/3,6,11
13	exp smn complex proteins/
14	exp exons/
15	(smn1* or smn2* or (smn* adj1 ("1" or "2"))).ti,ab.
16	(survival* adj3 motor* adj1 neuron*).ti,ab.
17	(exon7* or (exon* adj1 "7")).ti,ab.
18	or/13-17
19	and/3,6,18
20	or/8,12,19
21	20 not (exp animals/ not humans.sh.)
22	21 not (comment or editorial).pt.
23	22 and (english or german).lg.

##### 2. Embase

###### *Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2019 October 21

#	Searches
1	exp spinal muscular atrophy/
2	(spinal* adj1 muscular* adj1 atroph*).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp infant/
5	(newborn* or neonat* or pediatric* or infant*).ti,ab.
6	or/4-5
7	newborn screening/
8	and/3,7
9	screen*.ti,ab.
10	and/3,6,9
11	survival motor neuron protein/
12	survival motor neuron protein 1/
13	survival motor neuron protein 2/
14	smn1 gene/
15	smn2 gene/
16	protein smn1/
17	protein smn2/
18	exon/
19	(smn1* or smn2* or (smn* adj1 ("1" or "2"))).ti,ab.
20	(survival* adj3 motor* adj1 neuron*).ti,ab.
21	(exon7* or (exon* adj1 "7")).ti,ab.
22	or/11-21
23	and/3,6,22
24	or/8,10,23
25	24 not medline.cr.
26	25 not (exp animal/ not exp human/)
27	26 not (conference abstract or conference review or editorial).pt.
28	27 and (english or german).lg.

### 3. The Cochrane Library

#### *Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 10 of 12, October 2019
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 10 of 12, October 2019

ID	Search
#1	[mh "muscular atrophy, spinal"]
#2	(spinal* near/1 muscular* near/1 atroph*):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	[mh "infant"]
#5	(newborn* or neonat* or pediatric* or infant*):ti,ab
#6	#4 or #5
#7	[mh ^"neonatal screening"]
#8	#3 and #7
#9	[mh ^"mass screening"]
#10	screen*:ti,ab
#11	#9 or #10
#12	#3 and #6 and #11
#13	[mh "smn complex proteins"]
#14	[mh "exons"]
#15	(smn1* or smn2* or (smn* near/1 (1 or 2))):ti,ab
#16	(survival* near/3 motor* near/1 neuron*):ti,ab
#17	(exon7* or (exon* near/1 7)):ti,ab
#18	#13 or #14 or #15 or #16 or #17
#19	#3 and #6 and #18
#20	#8 or #12 or #19 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols
#21	#8 or #12 or #19 in Trials

#### 4. Health Technology Assessment Database

##### *Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination*

Line	Search
1	MeSH DESCRIPTOR Muscular Atrophy, Spinal EXPLODE ALL TREES
2	(spinal* AND muscular* AND atroph*)
3	#1 OR #2
4	MeSH DESCRIPTOR Infant EXPLODE ALL TREES
5	(newborn* OR neonat* OR pediatric* OR infant*)
6	#4 OR #5
7	MeSH DESCRIPTOR Neonatal Screening
8	#3 AND #7
9	MeSH DESCRIPTOR Mass Screening
10	(screen*)

Line	Search
11	#9 OR #10
12	#3 AND #6 AND #11
13	MeSH DESCRIPTOR SMN Complex Proteins EXPLODE ALL TREES
14	MeSH DESCRIPTOR Exons EXPLODE ALL TREES
15	(smn1* OR smn2* OR (smn* NEXT (1 OR 2)))
16	(survival* AND motor* AND neuron*)
17	(exon7* OR (exon* NEXT 7))
18	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
19	#3 AND #6 AND #18
20	#8 OR #12 OR #19
21	(#20) IN HTA

### A7.1.2 Suchstrategien für vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

#### 1. MEDLINE

##### *Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to October Week 2 2019
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update October 21, 2019

#	Searches
1	exp muscular atrophy, spinal/
2	(spinal* adj1 muscular* adj1 atroph*).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp physical therapy modalities/
5	rehabilitation.fs.
6	(physiotherap* or exercise* or gymnastic* or massage* or mobilization* or stretching*).ti,ab.
7	(therap* adj3 (manual* or physical*)).ti,ab.
8	((muscle* or relaxation* or strength* or endurance* or fitness* or physical* or restistance*) adj1 training*).ti,ab.
9	nusinersen*.mp.
10	or/4-9
11	and/3,10
12	11 not (exp animals/ not humans.sh.)
13	12 not (comment or editorial).pt.
14	13 and (english or german).lg.

**Suchoberfläche: Ovid**

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to October 21, 2019
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print October 21, 2019

#	Searches
1	(spinal* adj1 muscular* adj1 atroph*).ti,ab.
2	(physiotherap* or exercise* or gymnastic* or massage* or mobilization* or stretching*).ti,ab.
3	(therap* and (manual* or physical*)).ti,ab.
4	((muscle* or relaxation* or strength* or endurance* or fitness* or physical* or restistance*) and training*).ti,ab.
5	nusinersen*.mp.
6	or/2-5
7	and/1,6
8	7 not (comment or editorial).pt.
9	8 and (english or german).lg.

**2. Embase**

**Suchoberfläche: Ovid**

- Embase 1974 to 2019 October 21

#	Searches
1	spinal muscular atrophy/
2	exp hereditary spinal muscular atrophy/
3	(spinal* adj1 muscular* adj1 atroph*).ti,ab.
4	or/1-3
5	physiotherapy/
6	exp kinesiotherapy/
7	massage/
8	(physiotherap* or exercise* or gymnastic* or massage* or mobilization* or stretching*).ti,ab.
9	(therap* adj3 (manual* or physical*)).ti,ab.
10	((muscle* or relaxation* or strength* or endurance* or fitness* or physical* or restistance*) adj1 training*).ti,ab.
11	nusinersen*.mp.
12	or/5-11
13	and/4,12

#	Searches
14	13 not medline.cr.
15	14 not (exp animal/ not exp human/)
16	15 not (conference abstract or conference review or editorial).pt.
17	16 and (english or german).lg.

### 3. The Cochrane Library

#### *Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 10 of 12, October 2019
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 10 of 12, October 2019

ID	Search
#1	[mh "muscular atrophy, spinal"]
#2	(spinal* near/1 muscular* near/1 atroph*):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	[mh "physical therapy modalities"]
#5	[mh /rh]
#6	(physiotherap* or exercise* or gymnastic* or massage* or mobilization* or stretching*):ti,ab
#7	(therap* near/3 (manual* or physical*)):ti,ab
#8	((muscle* or relaxation* or strength* or endurance* or fitness* or physical* or restistance*) near/1 training*):ti,ab
#9	nusinersen*
#10	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9
#11	#3 and #10 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols
#12	#3 and #10 in Trials

### 4. Health Technology Assessment Database

#### *Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination*

Line	Search
1	MeSH DESCRIPTOR Muscular Atrophy, Spinal EXPLODE ALL TREES
2	(spinal* AND muscular* AND atroph*)
3	#1 OR #2
4	MeSH DESCRIPTOR Physical Therapy Modalities EXPLODE ALL TREES
5	(physiotherap* OR exercise* OR gymnastic* OR massage* OR mobilization* OR stretching*)



Line	Search
6	(therap* AND (manual* OR physical*))
7	((muscle* OR relaxation* OR strength* OR endurance* OR fitness* OR physical* OR restistance*) AND training*)
8	(nusinersen*)
9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	#3 AND #9
11	(#10) IN HTA

## A7.2 Suche in Studienregistern

### 1. ClinicalTrials.gov

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
spinal muscular atrophy

### 2. EU Clinical Trials Register

*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
nusinersen OR isis396443 OR isis-396443 OR (isis 396443)

### 3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
spinal muscular atrophy

#### 4. Biogen Clinical Trial Results

*Anbieter: Biogen*

- URL: <http://clinicalresearch.biogen.com/Study/ByProduct/18>

<b>Suchstrategie</b>
Search by Product / SPINRAZA (nusinersen)

## A8 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2016. Das aktuelle Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

### Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Mathes, Tim	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Prediger, Barbara	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Schoser, Benedikt	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?



# Fragen

## **Gemeinsamer Bundesausschuss Unterausschuss Methodenbewertung**

### **Erläuterungen zur Einholung von Expertenmeinungen für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen Screenings auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zum Nutzen, zur Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Bewertung eines möglichen Neugeborenen Screenings auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie. Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Screenings in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu ergänzen und zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den G-BA sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Beantwortung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Antworten daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an [sma@g-ba.de](mailto:sma@g-ba.de) zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Expertise erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

#### **Funktion des Experten**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

#### **Herr Prof. Müller-Felber:**

Gesellschaft für Neuropädiatrie

**Herr Dr. Burggraf:** Leiter der Abteilung Molekularbiologie im Labor Becker und Kollegen und verantwortlich für Testentwicklung, Testetablierung und Validierung.

Im Rahmen eines Pilotprojekts (Start 1/2018) wurde ein Screeningverfahren entwickelt, um die Hauptmutationen bei Cystinose aus Trockenblutkarten zu bestimmen (Fleige et al. 2019). Dieser Test wurde ergänzt durch die Detektion einer homozygoten Deletion im SMN1-Gen bei SMA-Kindern. Seit August wird ein Test eingesetzt, der SCID (TREC) in Kombination mit SMA erfasst. Das komplette Verfahren zur Detektion der Erkrankungen wurde im Labor Becker und

# Fragen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Kollegen entwickelt und validiert. In einem Zeitraum von 2 Jahren (15.1.2018 – 15.1.2020) wurden 297.163 Kinder auf SMA getestet und 43 betroffene Kinder detektiert.



# Fragen

## zur Prüfung der Machbarkeit und der Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen Screenings auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA-Screening)

Erkrankung	
<p>1. Welche Formen der SMA-Krankheit sind bekannt und wie stellt sich in Abhängigkeit der SMN 2-Gen Kopienzahl der Verlauf dar?</p>	<p><u>Herr Prof. Müller-Felber:</u> Ad 1: Es handelt sich um ein Kontinuum, welches dem Schweregrad entsprechend in Kategorien von SMA Typ 0 bis SMA Typ 4 eingeteilt wird. Neuere Einteilungen empfehlen eine Unterteilung in „nonsitters“, „sitters“ und „ambulant patients“</p> <p><u>Herr Dr. Burggraf:</u> Verweis auf die Stellungnahme von Prof. Müller-Felber.</p>
<p>2. Lässt sich der Krankheitsverlauf eindeutig an der SMN2 Gen Kopienzahl prognostizieren oder gibt es noch andere Faktoren? Wie verteilt sich die SMN2 Gen Kopienzahl in Deutschland?</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u> Ad 2: Patienten mit SMA Typ 0 haben in der Regel &lt; 2 SMN2-Kopien, Patienten mit SMA- Typ 1 haben in ca. 73 % 2 und in 20 % 3 Kopien des SMN2-Gens, Patienten mit SMA- Typ 2 in 78 % 3, in 16 % 2 und in 5 % 4 Kopien von SMN2, Patienten mit SMA Typ 3 in 49 % 3 und in 44 % 4 Kopien von SMN2 (1). Es besteht somit eine erhebliche Überlappung, so dass ein direkter Rückschluss von der Kopien Anzahl des SMN2-Gens auf den Schweregrad nicht möglich ist.</p> <p><u>Herr Dr. Burggraf:</u> Verweis auf die Stellungnahme von Prof. Müller-Felber.</p>
<p>3. Wie zuverlässig kann der Verlauf der SMA durch die genetischen Informationen bestimmt werden?</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u> Ad 3: Eine eindeutige Prognose des Krankheitsverlaufs lässt sich aus der Anzahl der SMN2 Kopien nicht ableiten, da eine erhebliche Überlappung zwischen den verschiedenen SMA-Typen und der SMN2-Kopienzahl besteht (1). Mögliche Ausnahmen sind Patienten mit 5 und mehr SMN2-Kopien, welche mit hoher Sicherheit einen sehr milden Phänotyp aufweisen, sowie mit 1 oder 0 SMN2-Kopien, welche meist schon zum Zeitpunkt der Geburt schwerste Einschränkungen zeigen. Beide Konstellationen spielen allerdings aufgrund ihrer extremen Seltenheit in der Screeningpopulation keine Rolle. Daneben gibt es einige, allerdings ebenfalls nur selten vorkommende modifizierende Faktoren wie die c.859G&gt;C Variante</p>





# Fragen

	<p>im SMN2-Gen, Mutationen im Plastin-Gen und andere (2, 3). Die Vorhersage des Verlaufs aufgrund der Genetik ist nicht möglich.</p> <p><u>Herr Dr. Burggraf:</u> Verweis auf die Stellungnahme von Prof. Müller-Felber.</p>
<p>4. Was ist zum Schädigungsgrad und -bild der beteiligten Motoneuronen aktuell sowohl national als auch international bekannt? Z.B. Anzahl der geschädigten Neuronen, irreversible oder reversible Schädigung etc. pp.</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u></p> <p>Ad 4: Pathologisch-anatomische Befunde, die quantifizieren könnten, wie viele Motoneurone zum Zeitpunkt des Symptombeginns bereits untergegangen sind, existieren naturgemäß nicht. Neurophysiologische Daten an pädiatrischen Patienten, die aufgrund einer positiven Familienanamnese vor Symptombeginn diagnostiziert werden konnten und seriell untersucht wurden, zeigen, dass es innerhalb der ersten Lebenswochen zu einem Abfall des compound muscle action potentials (CMAPs) auf unter 10 % des Normwerts kommt (4, 5). Die Basisdaten der NeuroNext Studie zeigen, dass die CMAPs der Kinder mit 2 SMN2-Kopien weniger als 10 % des Normalwerts betragen, die Zahl der untergegangenen Motoneurone somit bei über 90 % liegt (6).</p> <p>Die Daten der bisherigen Therapiestudien bei manifester SMA zeigen unabhängig von der angewandten Therapie (Nusinersen, Onasemnogene abeparvovec), dass ein klarer Zusammenhang zwischen klinischem Zustand bei Behandlungsbeginn und Outcome in dem Sinn besteht, da untergegangene Neurone nur in einem sehr begrenzten Maß regenerierbar sind (7-9).</p> <p><u>Herr Dr. Burggraf:</u> Verweis auf die Stellungnahme von Prof. Müller-Felber.</p>
<p>5. Sollte das SMA-Screening in das erweiterte Neugeborenen-Screening integriert werden und wenn ja, warum? Bitte gehen Sie in dem Zusammenhang auch auf die Erkrankung hinsichtlich der unterschiedlichen SMN2 Gen-Kopienzahl ein.</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u></p> <p>Ad 5: Aufnahme in das NGS sinnvoll, da</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhandene Behandlungsmöglichkeiten Evidenz, dass präsymptomatische Behandlung Morbidität und Mortalität dramatisch vermindert (10, 11) und motorische Entwicklungen</li> </ul>



# Fragen

	<p>möglich sind, die bei Therapiebeginn nach Diagnosestellung auf Basis von klinischen Symptomen bisher nie beobachtet werden konnten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose bereits stattgehabter Untergang eines großen Teils der Motoneurone (siehe Punkt 4)</li> <li>• Deutliche Therapieverzögerung ohne NGS (12)</li> </ul> <p><u>Herr Dr. Burggraf:</u> Verweis auf die Stellungnahme von Prof. Müller-Felber.</p>
<p>6. Welche Nachteile würden für das Neugeborene entstehen, wenn das SMA-Screening zu einem späteren Zeitpunkt – z.B. im Rahmen der U3 oder U4 – vorgenommen würde? Bitte gehen Sie in dem Zusammenhang auch auf die Erkrankung hinsichtlich der unterschiedlichen SMN2-Gen-Kopienzahl ein.</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u> Ad 6: Eine Durchführung des Screenings zusammen mit der U3 (4. – 8. Lebenswoche) würde dazu führen, dass ein erheblicher Teil der Patienten mit SMA Typ 1 bereits symptomatisch wären. Das mittlere Alter bei klinisch fassbarem Symptombeginn liegt lt. einer Metaanalyse der publizierten Daten bei 2 Monaten (sDev 0,6 Monate) (12). Ein erheblicher Teil der Patienten erkrankt schon in den allerersten Lebenswochen.</p> <p>Die klinisch noch okkulte Schädigung der Motoneurone geht der sichtbaren Muskelschwäche voraus. Zum Zeitpunkt, zu dem erste Symptome sichtbar werden, ist es bereits zu einem erheblichen Untergang von Motoneuronen gekommen. Die bisher publizierten Daten zeigen, dass Kindern, die erst zu diesem Zeitpunkt einer Behandlung zugeführt werden, eine normale motorische Entwicklung nicht möglich ist.</p> <p>Die schwere Form SMA Typ 1 kann Patienten mit 2, 3 und in seltenen Fällen auch mit 4 SMN2 Kopien betreffen (1).</p> <p><u>Herr Dr. Burggraf:</u> Verweis auf die Stellungnahme von Prof. Müller-Felber.</p>
<b>Screeningdiagnostik</b>	
<p>7. Gibt es Faktoren (wie z. B. Frühgeburtlichkeit), die die Messwerte beeinflussen können?</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u> Ad 7: Nein, da es sich um einen Test auf molekulargenetischer Basis handelt.</p>



# Fragen

	<p><u>Herr Dr. Burggraf:</u> Nein. Es wird die chromosomale DNA des Neugeborenen untersucht. Gestationsalter oder andere Faktoren haben keinen Einfluss auf die Analyse.</p>
<p>8. Beim etablierten Erweiterten Neugeborenen-Screening wird bei einem auffälligen Wert die Untersuchung anhand der ersten Blutprobe i.d.R. mit der gleichen Methode wiederholt. Ist diese Untersuchung erneut auffällig wird eine zweite Blutprobe angefordert und die gleiche Untersuchung wiederholt. Ist dieses Vorgehen auch für ein Neugeborenen screening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie sinnvoll? Können dadurch falsch positive Befunde (auch Träger) vermieden werden; abhängig vom Untersuchungsverfahren bzw. Ergebnis der ersten Untersuchung?</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u> Ad 8: Im Pilotprojekt wurden auffällige Befunde im Screeninglabor aus der vorliegenden Screeningkarte nochmals kontrolliert. Nach Bestätigung des pathologischen Befunds aus der zweiten Untersuchung derselben Karte im Screeninglabor erfolgte eine Benachrichtigung der neuromuskulären Behandlungszentren, die das Kind dann für eine Konfirmationsdiagnostik einbestellten. Die Konfirmation erfolgte aus einer erneuten Blutentnahme (13). In allen Fällen mit Ausnahme einer Familie, die weder zu Kontakt noch zu Konfirmationsdiagnostik bereit war, konnten sämtliche Verdachtsfälle durch die Konfirmationsdiagnostik in einem unabhängigen genetischen Labor bestätigt werden. Carrier wurden im Testverfahren nicht erfasst. Bzgl. methodischer Details sei auf die Stellungnahme von Herrn Dr. Burggraf verwiesen.</p> <p><u>Herr Dr. Burggraf:</u> Aktuelles Pilotprojekt im Labor Becker &amp; Kollegen München (seit 15.1.2018): Bei einem auffälligen SMA-Wert wird aus einem neuen Stanzling der ersten Blutprobe der Test wiederholt, um Verwechslungen im Labor auszuschließen. Falsch positive durch Probenverwechslung im Labor können dadurch vermieden werden. Der im Labor Becker &amp; Kollegen eingesetzte SMA-Test detektiert keine Träger.</p>
<b>Laborverfahren</b>	
<p>9. Welches Untersuchungsverfahren/welcher Screening-Algorithmus sollte für ein Neugeborenen screening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie in Deutschland verwendet werden?</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u> Ad 9: Siehe Anlage</p> <p><u>Herr Dr. Burggraf:</u> Das im Labor Becker &amp; Kollegen verwendete Screeningverfahren hat sich bewährt (Czibere et al., 2019).</p>



# Fragen

	<p>In einem Zeitraum von 2 Jahren (15.1.2018 – 15.1.2020) wurden 297.163 Kinder getestet und 43 betroffene Kinder detektiert. Bisher gab es weder falsch positive noch falsch negative Ergebnisse.</p>
<p>10. Was sind die Vor- und Nachteile der jeweiligen Verfahren/Screening-Algorithmen? (z. B. Häufigkeit von Kontrolluntersuchungen mit zweiter Blutprobe, Identifikation von Trägern, Identifikation von anderen Erkrankungen, falsch negative Befunde, gibt es für Deutschland Verfahren bzw. Protokolle zur Festlegung der Cut-off-Werte, Verfahren zur externen QS)</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u></p> <p>Ad 10: Im bisherigen Pilotprojekt (11, 13) wurden alle positiven Screeningbefunde in der nachgeschalteten genetischen Diagnostik bestätigt.</p> <p>Im Rahmen der Etablierung der Methode wurden bekannte SMA-Patienten verblindet getestet. Hierbei konnten alle Patienten korrekt detektiert werden.</p> <p>In einer Umfrage unter den neuropädiatrischen/neuromuskulären/sozialpädiatrischen Zentren in Bayern konnten im Screeningzeitraum keine Patienten, die am Screening teilgenommen hatten, detektiert werden, bei denen eine homozygote Deletion übersehen wurde (11).</p> <p>Naturgemäß werden Patienten mit SMA nicht detektiert, die eine compound Heterozygotie aufweisen. Diese Einschränkung ergibt sich daraus, dass im Rahmen des Neugeborenen-Screenings vermieden werden muss, Kinder mit einer heterozygoter Deletion im SMN1-Gen zu erfassen (da diese in der Mehrzahl Carriern entsprechen würden).</p> <p>Bzgl. Details sei auf die Stellungnahme von Herr Dr. Burggraf verwiesen.</p> <p><u>Herr Dr. Burggraf:</u></p> <p>Das im Labor Becker &amp; Kollegen verwendete Screeningverfahren detektiert nur Kinder mit homozygoter Deletion im SMN1-Gen. Träger werden nicht erfasst. Andere Erkrankungen werden nicht detektiert. Falsch negative Ergebnisse sind in seltenen Fällen möglich (2 -5 %; heterozygote Deletion im SMN1-Gen und Punktmutation im 2. Allel). Ein Bestätigungstest aus einer 2. Blutprobe sollte durchgeführt werden, um Probenverwechslung beim Einsender auszuschließen. Der Bestätigungstest sollte eine Bestimmung der Kopienzahl des SMN2-Gens beinhalten.</p>
<p>11. Wie sehen die Laborparameter und die dazugehörigen Werte für die einzelnen Formen der Spinalen Mus-</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u></p> <p>Ad 11: Das Neugeborenen-Screening hinsichtlich SMA erfasst ausschließlich die homozygote Deletion</p>



# Fragen

<p>kelatrophie aus? Gibt es Grenzwerte, ab wann die Diagnose einer Spinalen Muskelatrophie gestellt wird?</p> <p>Werden bei einem Screening auf SMA auch andere Erkrankungen identifiziert („Beifang“)? Gibt es dazu Zahlen und Erfahrungen aus den deutschen Projekten?</p>	<p>des Exon 7 im SMN1-Gen. Die einzelnen Unterformen (SMA Typ 0 – SMA Typ 4) weisen gleichermaßen in &gt; 95 % diese homozygote Deletion auf. Ohne modifizierende Faktoren ist auf jeden Fall vom Vorliegen einer spinalen Muskelatrophie mit Manifestation im Kindesalter auszugehen.</p> <p>Erfasst wird durch eine sequenzspezifische PCR ausschließlich die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie mit Deletion im SMN1-Gen.</p> <p>Andere Erkrankungen („Beifang“) können mit dieser Methode keinesfalls erfasst werden.</p> <p><u>Herr Dr. Burggraf:</u></p> <p>Es werden keine anderen Erkrankungen identifiziert. In einem Zeitraum von 2 Jahren (15.1.2018 – 15.1.2020) wurden im Labor Becker &amp; Kollegen 297.163 Kinder getestet und 43 betroffene Kinder detektiert. Bei allen gefundenen Kindern wurde SMA bestätigt.</p>
<p>12. Welche Unterschiede und Limitationen sind bei den einzelnen Laborverfahren zu beachten?</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u></p> <p>Ad 12: Es sei auf die Stellungnahme von Herr Dr. Burggraf verwiesen.</p> <p><u>Herr Dr. Burggraf:</u></p> <p>Keine anderen Laborverfahren bekannt.</p>
<p>13. Wie geeignet sind die unterschiedlichen Laborverfahren für die zuverlässige Detektion der Spinalen Muskelatrophie?</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u></p> <p>Ad 13: Alle positiv getesteten Befunde konnten bestätigt werden. Falsch negative Screeningbefunde sind bislang nicht bekannt.</p> <p><u>Herr Dr. Burggraf:</u></p> <p>Keine anderen Laborverfahren bekannt.</p>
<p>14. Kann zuverlässig zwischen heterozygoten und homozygoten Befunden unterschieden werden? Gibt es dafür festgelegte Grenzwerte?</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u></p> <p>Ad 14: Es sei auf die Stellungnahme von Herr Dr. Burggraf verwiesen.</p> <p><u>Herr Dr. Burggraf:</u></p> <p>Das im Labor Becker &amp; Kollegen verwendete Screeningverfahren detektiert nur betroffene Kinder (homozygote Befunde). Träger (Heterozygotie) werden nicht erfasst.</p>
<p>15. Bestehen Bedenken bei einer möglichen Aufnahme in das Erweiterte</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u></p> <p>Ad 15: Es sei auf die Stellungnahme von Herr Dr.</p>



# Fragen

<p>Neugeborenen-Screening hinsichtlich der verfügbaren Menge Trockenblut bzw. Stanzlingen? Sind in diesem Zusammenhang Limitationen bei den einzelnen Laborverfahren bekannt?</p>	<p>Burggraf verwiesen.</p> <p><u>Herr Dr. Burggraf:</u> Das im Labor Becker &amp; Kollegen verwendete Screeningverfahren setzt die bereits für das SCID Screening verwendete DNA ein. Zusätzliches Probenmaterial ist nicht notwendig.</p>
<p>16. Sind Ihnen externe Qualitätssicherungsmaßnahmen von zertifizierten Laboren bspw. im Rahmen von Ringversuchungen bekannt?</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u> Ad 16: Es sei auf die Stellungnahme von Herr Dr. Burggraf verwiesen.</p> <p><u>Herr Dr. Burggraf:</u> Es gibt einen Ringversuch von INSTAND e.V. Dabei müssen jedoch auch heterozygote Träger detektiert werden. Daher ist dieser Ringversuch für den im Labor Becker &amp; Kollegen eingesetzten Test ungeeignet. Gerne können wir INSTAND e.V. bei der Etablierung eines Ringversuches unterstützen bzw. stehen als Referenzlabor zur Verfügung.</p>
<p>17. Welchen zeitlichen Vorlauf benötigen die Labore, für eine mögliche Implementierung des Neugeborenen Screenings auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie in das erweiterte Neugeborenen-Screening?</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u> Ad 17: Es sei auf die Stellungnahme von Herr Dr. Burggraf verwiesen.</p> <p><u>Herr Dr. Burggraf:</u> Durch die Einführung des SCID-Screenings in das Neugeborenen Screening steht bereits ein Test auf DNA-Ebene in den Laboratorien zur Verfügung. Die Implementierung einer weiteren genetischen Untersuchung ist abhängig von der vorhandenen Kapazität und der verwendeten Tests. Daneben sollte eng mit einem Zentrum für SMA-Patienten zusammengearbeitet werden, um Erfahrungen mit dem Test zu sammeln. Eine pauschale Zeitangabe ist deshalb nicht möglich.</p>
<p><b>Abklärungsdiagnostik und Therapie</b></p>	
<p>18. Welche weiterführende Diagnostik (Abklärung) wird nach derzeitigem medizinischem Wissensstand angewendet?</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u> Ad 18: Nach Bestätigung der Diagnose in einem zweiten, unabhängigen Laboratorium (inkl. MLPA zur Bestimmung der SMN2-Kopienzahl) ist weitere Diagnostik zur Sicherung der Diagnose nicht nötig.</p>



# Fragen

	<p><u>Herr Dr. Burggraf:</u> Bestätigungsdiagnostik (ggf. mit alternativer genetischer Methode, z.B. MLPA); Bestimmung der Kopienzahl des SMN2-Gens.</p>
<p>19. Sind ausreichend medizinisches Personal bzw. spezialisierte Labore verfügbar, um die notwendigen weiterführende Untersuchungen zur Abklärung vornehmen zu können?</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u> Ad 19: Es sei auf die Stellungnahme von Herr Dr. Burggraf verwiesen.</p> <p><u>Herr Dr. Burggraf:</u> Verweis auf die Stellungnahme von Prof. Müller-Felber.</p>
<p>20. Kann in der derzeitigen Versorgungsstruktur sichergestellt werden, dass bei einem auffälligen Screeningbefund eine Abklärungsdiagnostik - möglichst wohnortnah - durchführbar ist?</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u> Ad 20: Es besteht in ganz Deutschland ein Netzwerk von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkrankheiten zertifizierter Muskelzentren, die die notwendigen Voraussetzungen erfüllen <a href="https://www.dgm.org/medizin-forschung/neuromuskulaere-zentren-dgm">https://www.dgm.org/medizin-forschung/neuromuskulaere-zentren-dgm</a>). Aktuell werden von den Muskelzentren Leitlinien für das Verlaufsmonitoring der Patienten erstellt.</p> <p><u>Herr Dr. Burggraf:</u> Verweis auf die Stellungnahme von Prof. Müller-Felber.</p>
<p>21. Gibt es (evidenzbasierte) Empfehlungen für die Indikation und qualitätsgesicherte Durchführung der derzeit verfügbaren medikamentösen Therapien (z. B. Zahl an SMN2-Kopien, Therapiebeginn, Qualitätsstandards für Therapieeinrichtung)?</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u> Ad 21: Momentan gibt es europäische und amerikanische konsensbasierte Empfehlungen für Patienten mit 2 und 3 Kopien von SMN2 (14, 15).</p> <p><u>Herr Dr. Burggraf:</u> Verweis auf die Stellungnahme von Prof. Müller-Felber.</p>
<p>22. Wann wird ein Therapiebeginn in Abhängigkeit des SMA-Typs derzeit empfohlen? Bspw. präsymptomatisch oder mit den ersten Anzeichen klinischer Auffälligkeiten?  Welche Therapieoptionen gibt es?</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u> Ad 22: Bei Patienten mit 2 und 3 Kopien wird ein sofortiger Therapiebeginn nach aller Möglichkeit vor Eintritt von Symptomen empfohlen(14). Bei 4 SMN2-Kopien hält die Mehrzahl (5/9) der amerikanischen Experten einen sofortigen Therapiebeginn für notwendig. Lediglich in Fällen, in denen die Eltern keine Behandlung wünschen, sollte eine „wait and see“ Strategie verfolgt werden. Die Therapieeinrichtung</p>



# Fragen

	<p>sollte über Erfahrung in der medikamentösen und symptomatischen Therapie von Patienten mit SMA verfügen.</p> <p><u>Herr Dr. Burggraf:</u> Verweis auf die Stellungnahme von Prof. Müller-Felber.</p>
<p>23. Welche Risiken sind bei den verfügbaren Therapien bekannt?</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u> Ad 23: Die bisherigen Daten aus den kontrollierten Studien sowie aus Beobachtungsstudien nach Marktzulassung von Nusinersen zeigen, dass die bislang berichteten Ereignisse in der Regel entweder mit der Grundkrankheit assoziiert waren (respiratorische Probleme) oder direkt mit der Liquorpunktion in Zusammenhang standen (Schmerzen, Übelkeit) (siehe Übersicht (16)). In weniger als einem Promille der bisher behandelten Patienten trat ein nicht kommunizierender Hydrozephalus auf (siehe Rote Hand Brief des BfArm).</p> <p><u>Herr Dr. Burggraf:</u> Verweis auf die Stellungnahme von Prof. Müller-Felber.</p>
<p><b>Weiterführende Fragen</b></p>	
<p>24. Welche Ergebnisse liegen Ihnen aus abgeschlossenen und ggf. laufenden Studien in Deutschland vor?</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u> Ad 24: Daten nach einem Jahr Screening wurden bereits publiziert (11). Aktuelle Daten bzgl. der Patienten mit 4 Kopien des SMN2-Gens wurden zur Publikation eingereicht.</p> <p>Daten bzgl. des Erreichens motorischer Meilensteine wurden von mir bereits dem GBA und dem IQWiG ausgehändigt.</p> <p>Bisherige (noch nicht vollständig publizierte) Zwischenergebnisse: 21 Patienten mit 2 oder 3 SMN2 Kopien wurden innerhalb eines Zeitraums von 14 – 39 Tagen nach Geburt einer Behandlung zugeführt. Bei 41 % dieser Patienten zeigten sich bereits innerhalb der ersten 4 Lebenswochen diskrete, aber in Kenntnis der Diagnose eindeutige Zeichen einer SMA (verminderte Ulnaris</p>





# Fragen

	<p>CMAP &lt;1 mV oder Bewegungsarmut der unteren Extremitäten). Auch diese Patienten entwickelten sich unter sehr früher Therapie motorisch weiter. Eine respiratorische Beteiligung trat nicht auf. Alle präsymptomatisch behandelten Kinder zeigten bisher eine normale motorische Entwicklung. Zwei Patienten mit 2 SMN2 Kopien, die nicht behandelt wurden, verstarben. Zwei Kinder mit 3 SMN2-Kopien, die nicht behandelt wurden, entwickelten Symptome mit 11 Monaten.</p> <p>Eine Patientin mit 4 SMN2-Kopien zeigte eine motorische Regression mit 8 Monaten.</p> <p>Zwei Geschwisterkinder mit erheblichen neurologischen Auffälligkeiten wurden erst nach Kenntnis der SMA beim Geschwisterkind korrekt diagnostiziert. Beide Kinder sowie die jeweiligen Indexpatienten hatte 4 SMN2-Kopien. In einer Familie war die Tante des Indexpatienten mit 3 Jahren erkrankt.</p> <p><u>Herr Dr. Burggraf:</u> Pilotprojekt Labor Becker &amp; Kollegen München: In einem Zeitraum von 2 Jahren (15.1.2018 – 15.1.2020) wurden 297.163 Kinder getestet und 43 betroffene Kinder detektiert. Bisher gab es weder falsch positive noch falsch negative Ergebnisse.</p>
<p>25. Gibt es Daten/Berichte aus anderen Ländern zu etablierten/geplanten Screeningprogrammen oder Studien?</p> <p>26. Falls ja, wie ist das Screeningprogramm dort ausgestaltet?</p>	<p><u>Prof. Müller-Felber:</u> <b>Ad 25: Pilotstudien aktuell in:</b> Deutschland (Bayern, NRW) Belgien Italien Taiwan</p> <p>Eine Übersicht über die aktuell laufenden Screeningprogramme wurde als Report eines ENMC-Workshops publiziert (15).</p> <p><b>Bereits etablierte Screeningprogramme:</b> USA: SMA Screening wurde in das empfohlene Screeningpanel aufgenommen (<a href="https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html">https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html</a>) und in einzelnen Bundesstaaten bereits implementiert. Eine Übersicht</p>



# Fragen

	<p>über die Bundesstaaten, in denen dies bereits erfolgt ist findet sich unter: <a href="https://www.curesma.org/newborn-screening-forsma/">https://www.curesma.org/newborn-screening-forsma/</a></p> <p><u>Herr Dr. Burggraf:</u> Verweis auf die Stellungnahme von Prof. Müller-Felber.</p>
--	---



# Fragen

## Literatur:

### Prof. Müller-Felber:

1. Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Vencesla A, Rodriguez-Alvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular disorders : NMD.* 2018;28(3):208-15.
2. Prior TW, Krainer AR, Hua Y, Swoboda KJ, Snyder PC, Bridgeman SJ, et al. A positive modifier of spinal muscular atrophy in the SMN2 gene. *American journal of human genetics.* 2009;85(3):408-13.
3. Feldkotter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *American journal of human genetics.* 2002;70(2):358-68.
4. Finkel RS. Electrophysiological and motor function scale association in a presymptomatic infant with spinal muscular atrophy type I. *Neuromuscular disorders : NMD.* 2013;23(2):112-5.
5. Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, McNaught TP, Wride MC, Reyna SP, et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Annals of neurology.* 2005;57(5):704-12.
6. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krossschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. *Annals of clinical and translational neurology.* 2016;3(2):132-45.
7. Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, Shell R, Prior TW, McColly M, et al. Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants With SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy. *Pediatric neurology.* 2019;98:39-45.
8. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine.* 2017;377(18):1723-32.
9. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine.* 2018;378(7):625-35.
10. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscular disorders : NMD.* 2019.



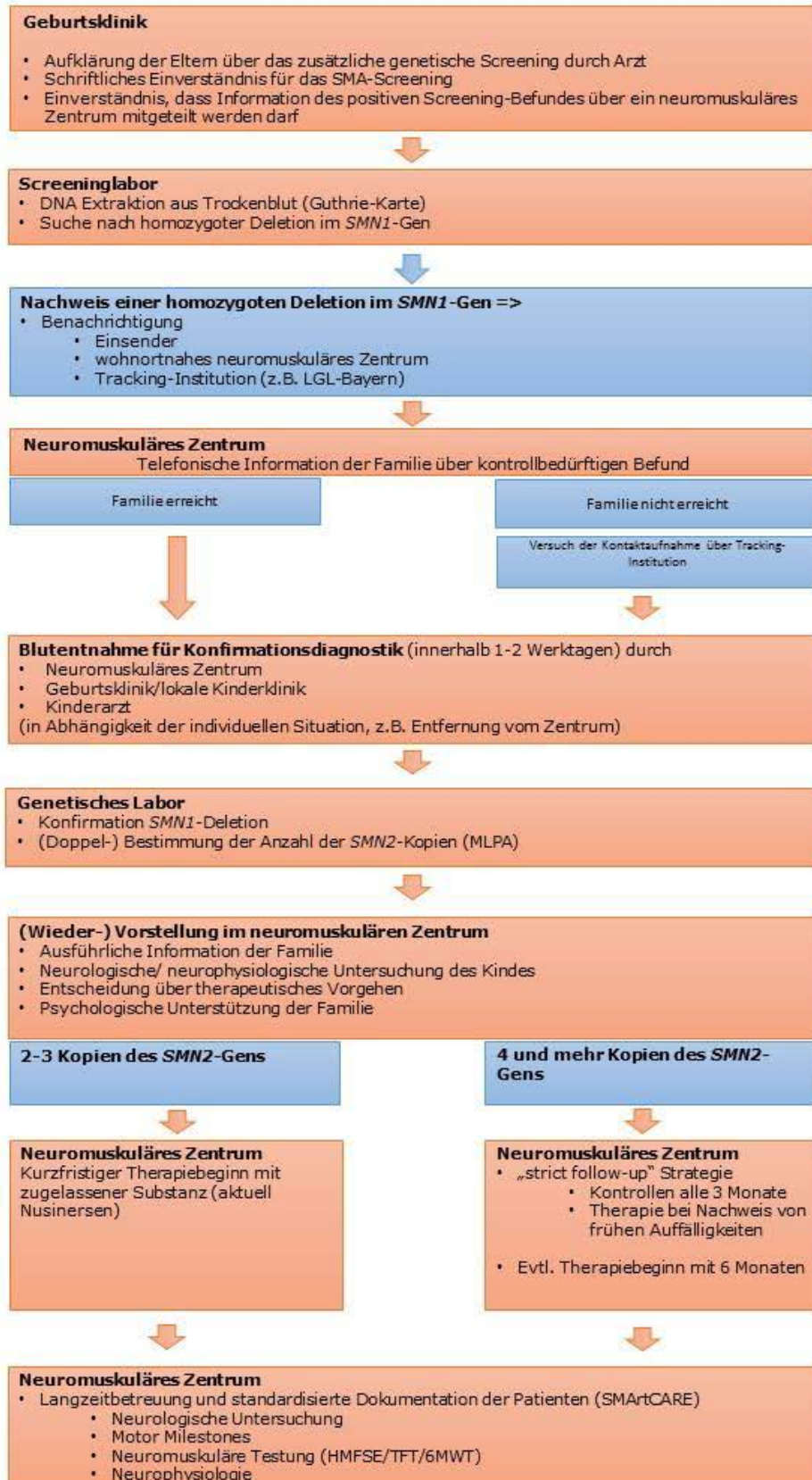
# Fragen

11. Vill K, Kolbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemoller B, Harms E, et al. One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(4):503-15.
12. Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatric neurology.* 2015.
13. Czibere L, Burggraf S, Fleige T, Glück B, Keitel LM, Landt O, et al. High-throughput genetic newborn screening for spinal muscular atrophy by rapid nucleic acid extraction from dried blood spots and 384-well qPCR. *European journal of human genetics : EJHG.* 2020;28(1):23-30.
14. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras B, Day J, et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis.* 2018.
15. Dangouloff T, Burghes A, Tizzano EF, Servais L, Group NSS. 244th ENMC international workshop: Newborn screening in spinal muscular atrophy May 10-12, 2019, Hoofddorp, The Netherlands. *Neuromuscular disorders : NMD.* 2019:S0960-8966(19)31171-X.
16. Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, Finkel RS, Foster R, Hughes SG, 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.



# Fragen

## Screening Algorithmus



# Fragen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## Herr Dr. Burggraf:

Czibere, S. Burggraf, T. Fleige, B. Glück, L. Keitel, O. Landt, J. Durner, W. Röschinger, K. Hohenfellner, W. Müller-Felber, K. Vill, and Marc Becker. High-throughput genetic newborn screening for spinal muscular atrophy by rapid nucleic acid extraction from dried blood spots and 384-well qPCR. *Eur J Hum Genet.* **2019** Jul 30. PMID: 31363188

K. Vill, H. Kölbl, O. Schwartz, A. Blaschek, B. Olgemöller, E. Harms, S. Burggraf, W. Röschinger, J. Durner, D. Gläser, U. Nennstiel, B. Wirth, U. Schara, B. Jensen, M. Becker, K. Hohenfellner and W. Müller-Felber. One year of newborn screening for SMA – results of a german pilot project. *Journal of neuromuscular diseases* 6 (2019) 503-515

T. Fleige, S. Burggraf, L. Czibere, J. Häring, B. Glück, L. Keitel, O. Landt, E. Harms, K. Hohenfellner, J. Durner,<sup>1</sup> W. Röschinger<sup>1</sup> and M. Becker. Next generation sequencing as second-tier test in high-throughput newborn screening for nephropathic cystinosis. *Eur J Hum Genet.* **2019** Sep 30, PMID: 31570786

**Von:** organisation@gfhev.de  
**Gesendet:** Donnerstag, 22. Oktober 2020 15:49  
**An:** sma; [REDACTED]  
**Cc:** st-gba@awmf.org  
**Betreff:** Stellungnahmerechte einschlägige FG AWMF nach § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V | Kinder-RL-Änderung | Neugeborenencreening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie  
**Anlagen:** Anlage 02\_Tragende Gründe\_Spinale Muskelatrophie\_2020-10-08\_mit Anlagen\_BW.pdf

**ACHTUNG: Hierbei handelt es sich um eine externe E-Mail. Seien Sie achtsam beim Öffnen von Links und Anhängen. Sollten Sie sich unsicher sein, kontaktieren Sie uns gern unter it@g-ba.de.**

Sehr geehrte Damen und Herren,  
[REDACTED],

gerne nimmt die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik die Gelegenheit wahr, eine Stellungnahme **zur Änderung der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie): Neugeborenencreening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie** abzugeben.

### **Kommentarzusammenfassung**

für Anlage 02\_Tragende Gründe\_Spinale Muskelatrophie\_2020-10-08\_mit Anlagen\_BW.pdf

Seite: 3

- Bitte streichen in der Tabelle „  
≥18 Lebensmonate  
Als Referenz kann hier die vom internationalen SMA-Konsortium erarbeitete Publikation Mercuri et al 2018 PMID 29290580 zitiert werden.  
Patienten mit SMA III können auch nach dem 3 LJ Symptome aufweisen.

Seite: 10

- Bitte streichen „unter 10%“; stattdessen:
- ca. 50% (CMAP = mean 2.69) anstelle von 5.5 bei Kontrollen bzw. 0,5 bei symptomatischen SMA1 Kinder mit 2 SMN2 Kopien.  
Für präsymptomatische Kinder siehe NURTURE Studie (De Vivo et al Neuromuscular Disorders 2019 PMID 31704158) und für Kontrollen und symptomatische Kinder (Kolb et al 2016 (Ihre Ref 12, Seite 10) ,
- Bitte einfügen:  
CMAPs der symptomatischen Kinder
- Bitte streichen „ nur in einem sehr begrenzten Maß“ stattdessen:  
Da untergegangene Motoneurone **nicht** regenerierbar
- Kommentar: mir ist keine Arbeit bekannt in der ein untergegangenes Motoneuron regeneriert werden kann. Daher ist es wichtig den Untergang der Motoneurone so früh wie möglich zu stoppen. Jeder Tag zählt!!!

Seite: 15

- Bitte einfügen:  
als auch spezialisierte neuromuskuläre humangenetische und pädiatrische Einrichtungen

Die Offenlegungserklärung und ggf. die Anmeldung zur Anhörung werden noch nachgereicht.

Mit freundlichem Gruß

Christine Scholz

-----  
Dr. rer. biol. hum. Christine Scholz  
Geschäftsführerin

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.(GfH)  
Inselkammerstr. 2  
82008 München-Unterhaching  
Tel 0049-89-55027855  
Fax 0049-89-55027856  
[www.gfhev.de](http://www.gfhev.de)

---

**Von:** AWMF | Geschäftsstelle [<mailto:office@awmf.org>]

**Gesendet:** Donnerstag, 8. Oktober 2020 15:44

**An:** [st-gba@awmf.org](mailto:st-gba@awmf.org)

**Cc:** [sma@g-ba.de](mailto:sma@g-ba.de)

**Betreff:** WG: Stellungnahmerechte einschlägige FG AWMF nach § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V | Kinder-RL-Änderung | Neugeborenen-screening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir leiten Ihnen die uns zugegangenen Unterlagen über eine geplante Änderung der Richtlinie: „über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie): Neugeborenen-screening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie“ (inkl. 7 pdf-Dokumente) weiter.

Für eine Stellungnahme bitten wir Sie, Ihre Einschätzung an den G-BA ([sma@g-ba.de](mailto:sma@g-ba.de)) und in Kopie (CC:) auch an die AWMF ([st-gba@awmf.org](mailto:st-gba@awmf.org)) zu senden - Danke!

Der Abgabetermin für Ihre Einschätzung beim Gemeinsamen Bundesausschuss ist der 29. Oktober 2020.

Bitte beachten Sie, dass die beigefügten Dokumente vertraulich behandelt werden müssen und dass die abgegebenen Stellungnahmen vom G-BA im Rahmen seines Abschlussberichtes veröffentlicht werden können. Bitte beachten Sie zusätzlich die Hinweise zur Anhörung im mitgesendeten Anschreiben.

Mit herzlichen Grüßen

  
Verteiler:

zusätzlich zu den in Anlage 04 genannten:  
DGf Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)



Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V. |  
Geschäftsstelle Bonn | Friesdorfer Straße 153 | D-153175 Bonn  
Geschäftsstelle Berlin | Alt Moabit 96a | D-10559 Berlin

**PRÄSIDIUM Prof. Dr. med. Matthias Nauck**

Universitätsmedizin Greifswald  
Institut für Klinische Chemie und  
Laboratoriumsmedizin  
Ferdinand-Sauerbruchstr.  
17475 Greifswald  
Tel +49 (0)3834 86 5500  
Fax +49 (0)3834 86 5502

[matthias.nauck@med.uni-greifswald.de](mailto:matthias.nauck@med.uni-greifswald.de)  
[www.dgkl.de](http://www.dgkl.de)

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abt. M-VL  
Postfach 12 06 06  
10596 Berlin

E-Mail: [sma@g-ba.de](mailto:sma@g-ba.de)

Präsident	Univ.-Prof. Dr. M. Nauck
Vizepräsident	Univ.-Prof. Dr. H. Renz
Schatzmeister	Prof. Dr. M. F. Bauer MBA
Schriftführer	Dr. K. Borucki
Präsidiumsmitglied	Dr. J. Hallbach
Präsidiumsmitglied	Prof. Dr. M. Klouche

23.10.2020

## **Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V. zur Änderung der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie): Neugeborenen-Screening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie**

im Namen der DGKL bedanke ich mich für die Möglichkeit, den Beschlussentwurf zur Kinder-Richtlinie aus unserer fachlichen Sicht zu bewerten.

Die neuen therapeutischen Optionen (Gentherapie, Anti-sens Wirkstoff) lassen in Verbindung mit einer Früherkennung weitere Erfolge für die Therapie der spinalen Muskelatrophie vom Typ 1 und Typ 2 erwarten. Die DGKL begrüßt deshalb die Einführung eines Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung einer 5q-assozierten spinalen Muskelatrophie und die Aufnahme dieser neuen Zielkrankheit in Abschnitt I „Erweitertes Neugeborenen-Screening“ der Kinder-Richtlinie.

Anmerkung zur Richtlinie:

**§ 17 Absatz 2 Messmethoden: „Für das SCID- und SMA-Screening können als Messmethoden sowohl Testverfahren in Form von CE- zertifizierten Medizinprodukten als auch sogenannte hausinterne Standardprozeduren („In-house SOPs“) zur Anwendung kommen. Die Anwendung von hausinternen Standardprozeduren als Messverfahren setzt voraus, dass diese einer Qualitätssicherung in Form von geeigneten Ringversuchen unterliegen.“**

Wir möchten darauf hinweisen, dass die Anforderungen an laboratoriumsmedizinische Untersuchungen und somit auch in-house Tests im Medizinproduktegesetz und der Richtlinie der Bundesärztekammer definiert sind. Der Nachweis der Qualitätssicherung in Form eines geeigneten Ringversuches allein reicht hier nicht aus. Außerdem ist die notwendige Qualifikation für die PCR-Diagnostik in der aktuellen Version der Richtlinie bereits mit der Formulierung „...quantitativen oder semi-quantitativen PCR...“ die notwendigen Kenntnisse und Techniken für das SMA-Screening formuliert.

Es wird deshalb empfohlen, den Absatz „Für das SCID- und SMA-Screening können als Messmethoden sowohl Testverfahren in Form von CE- zertifizierten Medizinprodukten als auch sogenannte hausinterne Standardprozeduren („In-house SOPs“) zur Anwendung kommen.“ zu streichen.

**•§18 Absatz 3 Grundsätze des Screeningverfahrens: „...es ist eine dem Befund angemessene unverzügliche Abklärungsdiagnostik und gegebenenfalls Therapieeinleitung zu veranlassen. Nach Vorliegen eines positiven Screeningergebnisses soll eine genetische Beratung durch eine dafür qualifizierte Ärztin/einen dafür qualifizierten Arzt angeboten werden.**

Der Laborarzt ist für die angemessene unverzügliche Abklärung und gegebenenfalls Therapieeinleitung verantwortlich. Der damit verbundene erhebliche Aufwand für Organisation, Beratungsleistung und Nachverfolgung muss als Trackingaufgabe in §25 klar definiert sein.

Wir empfehlen außerdem dringend, dass benannte neuropädiatrische Zentren mit Spezialisierung auf infantile/intermediäre SMA unmittelbar in die Übermittlung positiver Befunde und genetischen Beratung eingebunden werden, um die psychische Belastung für betroffene Familien zu reduzieren. Dafür muss eine dem SCID Screening entsprechenden Struktur vorhanden sein, die der DGKL bisher nicht bekannt ist.

Außerdem besteht Unklarheit über sind die derzeitigen Befundrücklaufzeiten und Qualität genetischer Befunde in der Konfirmationsdiagnostik der SMA. Längere Wartezeiten sind betroffenen Eltern nicht zuzumuten und mit den Zielen des Neugeborenescreeningprogramms nicht vereinbar.

**§ 24 (1) Die Erbringung der Laborleistungen nach dieser Richtlinie bedarf einer besonderen fachlichen Qualifikation der erbringenden Ärztin/des erbringenden Arztes, die sowohl spezielle Kenntnisse als auch Erfahrung in der Durchführung der Tandemmassenspektrometrie, der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, der Kapillarelektrophorese, und der quantitativen oder semi-quantitativen PCR sowie der PCR zum Nachweis einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion umfasst.**

Wir empfehlen die Streichung des Zusatzes „20.000 PCR zur Detektion einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion“ und wie bei den weiteren Analysentechniken die Verwendung eine allgemeinere Formulierung 20.000 qualitative und/oder quantitative PCR.

**In § 25** sollte als Absatz 4 unbedingt das Tracking als weitere Anforderung an die Labore aufgenommen werden (siehe Begründung zu § 18).

**§ 27 Laborleistungen:** Mustervordrucke nach Anlage 4 (§27 ab. 1) sind nicht mehr gebräuchlich.

**§ 28 Anpassung:** Für das Screening auf SMA ist aus fachlicher Sicht eine Evaluation nach frühestens 3 Jahren sinnvoll, um belastbare Aussagen zu den Qualitätsparametern machen zu können.

Wir möchten abschließend darauf hinweisen, dass für die Einführung des SMA-Screenings ein Zeitaufwand von 4-6 Monate erforderlich ist.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Matthias Nauck  
Präsident der DGKL

# Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening e.V



Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit  
Veterinärstr. 2, 85764 Oberschleißheim

Präsidentin  
Dr. med. Uta Nennstiel MPH



Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen  
Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

**Ansprechpartner/E-Mail:**  
Dr. Uta Nennstiel  
uta.nennstiel@lgl.bayern.de

**Durchwahl und Fax:**

09131 6808 5257

**Datum**

24.10.2020

**Stellungnahmerecht gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V der einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften, die nicht in der AWMF organisiert sind  
hier: Änderung der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie): Neugeborenen-Screening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie**



gerne nehmen wir die Gelegenheit wahr, den Beschlussentwurf zur Kinder-Richtlinie aus unserer fachlichen Sicht zu bewerten.

Die DGNS begrüßt die Einführung eines Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung einer 5q-assozierte spinale Muskelatrophie und die Aufnahme dieser neuen Zielkrankheit in Abschnitt I „Erweitertes Neugeborenen-Screening“ der Kinder-Richtlinie.

Anmerkung zur Richtlinie:

**Die in §24 der Kinder-Richtlinie für die Qualifikation des Laborarztes geforderte „...Erbringung von 20.000 PCR zum Nachweis einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion im Jahr“ ....oder das Glaubhaftmachen von der „regelmäßigen Erbringung“...“ über einen Zeitraum von zwei Jahren, welche dem vorgesehenen Tag der Genehmigung vorausgehen...“** ist aus unserer Sicht nicht zielführend und nicht erforderlich. Zum einen ist die notwendige Qualifikation für die PCR-Diagnostik in der aktuellen Version der Richtlinie bereits enthalten und deckt mit der Formulierung „...quantitativen oder semi-quantitativen PCR...“ die notwendigen Kenntnisse und Techniken für das SMA-Screening bereits mit ab. Zum anderen ist ja bei einer Neu-Einführung davon auszugehen, dass gerade diese Techniken für die „neuen“ Erkrankungen noch nicht flächendeckend seit 2 Jahren ausgeführt werden.

**In §18 Abs. 2 u. 3** wird bei einem auffälligen Ergebnis im SMA-Screening die Veranlassung einer „...dem Befund angemessene unverzügliche Abklärung und gegebenenfalls Therapieeinleitung...“ geregelt. Der damit verbundene erhebliche Aufwand für Organisation, Beratungsleistung und Nachverfolgung sollte als Trackingaufgabe in §25 klar definiert werden. So haben die Auswertung der DGNS-Daten des ENS der Jahre 2006 bis 2018 gezeigt, dass bei ca. 10% der positiven Screeningbefunde

keine Kontrollkarte abgenommen wurde oder die Durchführung der Konfirmationsdiagnostik unklar ist. Dieser Anteil liegt beim CF-Screening bei knapp 25% (DGNS-Report 2017). Da anzunehmen ist, dass die Problematik beim SMA-Screening ebenfalls so groß ist, erscheint der DGNS ein strukturiertes Tracking unverzichtbar. Ansonsten wird der Erfolg des ENS insgesamt in Frage gestellt.

**Die DGNS schlägt daher vor, diesen erheblichen Aufwand für Organisation, Nachverfolgung und Beratungsleistung als Trackingaufgabe in § 25 zu regeln.**

In § 25 sollte als Absatz 4 unbedingt das Tracking als weitere Anforderung an die Labore aufgenommen werden (siehe Begründung zu § 18).

In §22 Abs.1 wird von den Laboren gefordert die Kontaktadressen von neuromuskulären Zentren zu benennen, in denen die Abklärungsdiagnostik unverzüglich sichergestellt werden kann (s. tragende Gründe). Der G-BA wird gebeten, darauf hinzuwirken, dass von den Fachgesellschaften sowohl Neuromuskuläre Zentren mit entsprechender Kompetenz als auch molekulargenetische Laboratorien benannt werden, die die Bestimmung der SMN2-Genkopienzahl sowie die Verifizierung der homozygoten SMN1-Deletion zeitnah und valide gewährleisten.

**§ 27 Laborleistungen:** Mustervordrucke nach Anlage 4 (§27 ab. 1) sind nicht mehr gebräuchlich.

**§ 28 Anpassung:** Hier wird eine Überprüfung des Erfolges des Neugeborenen-Screenings nach spätestens 2 Jahren gefordert. Die DGNS begrüßt, dass in den Tragenden Gründen eine Evaluation nach 3 bis spätestens 5 Jahren vorgesehen ist.

**Elterneinwilligung:**

Im letzten Satz der Elterninformation zu SMA heißt es: „Unbehandelt versterben die betroffenen Kinder innerhalb von 1-2 Jahren“. Da dies nur für Kinder mit infantiler SMA gilt, schlägt die DGNS folgende Formulierung vor: „Unbehandelt versterben diese Kinder innerhalb von 1-2 Jahren.“

Die Einführung einer neuen Zielkrankheit und die Umsetzung für alle Neugeborenen erfordert auf Seiten der Labore erhebliche organisatorische und methodische Vorbereitungen. Diese können erst mit der Regelung in der Richtlinie begonnen werden. Die Labore benötigen daher für die Beschaffung der Hardware und Implementierung der Methode ca. 6 Monate, nachdem die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf SMA beschlossen wurde.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med Uta Nennstiel MPH  
Präsidentin der DGNS



**BfDI**

Der Bundesbeauftragte  
für den Datenschutz und  
die Informationsfreiheit

POSTANSCHRIFT Der Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit  
Postfach 1468, 53004 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Gutenbergstr. 13  
10587 Berlin

per E-Mail an:  
sma@g-ba.de

Dieses Dokument wurde elektronisch versandt und ist nur im  
Entwurf gezeichnet.

HAUSANSCHRIFT Graurheindorfer Straße 153, 53117 Bonn

FON (0228) 997799-1308

FAX (0228) 997799-5550

E-MAIL referat13@bfdi.bund.de

BEARBEITET VON Frau Virks

INTERNET [www.bfdi.bund.de](http://www.bfdi.bund.de)

DATUM Bonn, 26.10.2020

GESCHÄFTSZ. 13-315/072#1138

**Bitte geben Sie das vorstehende Geschäftszeichen  
bei allen Antwortschreiben unbedingt an.**

BETREFF

**Stellungnahmeverfahren gemäß § 91 Absatz 5a SGB V – Änderung der Richtlinie über  
die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern(Kinder-Richtlinie):  
Neugeborenen screening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie**

Ihr Schreiben vom 8. Oktober 2020

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich danke Ihnen für die Gelegenheit zur Stellungnahme nach § 91 Absatz 5a SGB V.

Eine Stellungnahme gebe ich hinsichtlich der konkreten Änderung der Richtlinie über die  
Früherkennung von Krankheiten bei Kindern nicht ab.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Virks

**DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN e.V.**



DGKJ e.V. | Geschäftsstelle | Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

██████████  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

Via E-Mail: sma@g-ba.de

**Die Präsidentin**

Prof. Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann

**Geschäftsstelle**

Chausseestr. 128/129

10115 Berlin

Tel. +49 30 3087779-0

Fax:+49 30 3087779-99

info@dgkj.de | www.dgkj.de

Tübingen/Heidelberg, 27.10.2020

**DGKJ-Stellungnahme zum G-BA-Beschluss  
Änderung der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei  
Kindern (Kinder-Richtlinie):  
Neugeborenencreening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie**

Sehr geehrte Damen und Herren,

für die Möglichkeit zur Stellungnahme zur Änderung Kinder-Richtlinie zum Neugeborenencreening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie danken wir.

Diese Stellungnahme wurde von der Screening-Kommission der DGKJ in Zusammenarbeit mit Herrn Professor Wolfgang Müller-Felber für die Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) erarbeitet. Die Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin e. V. (DGPM) unterstützt diese Stellungnahme.

Wir begrüßen und unterstützen den Beschluss zur Änderung der Kinder-Richtlinie hinsichtlich des Neugeborenencreenings auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie.

Jedoch weisen wir darauf hin, dass die Qualifikationen für die Bestätigungsdiagnostik und speziell die Behandlungszentren bisher nicht klar definiert sind. Zudem benötigen die akkreditierten Screeninglabore u. E. eine Liste dieser Zentren, welche sie dann jeweils als Empfehlung weitergeben können. Nur eine klare Strukturierung der Konfirmationsdiagnostik und Therapie dieser Kinder in spezialisierten neuromuskulären Zentren kann die notwendige hohe Qualität gewährleisten. Zur Sicherstellung einer hohen Prozessqualität sind ferner ein Tracking der kontrollbedürftigen Befunde sowie die kontinuierliche Evaluation des Screeningprozesses durch ein Trackingzentrum unbedingt erforderlich. Dieser, für das gesamte Neugeborenencreening essenzielle, bislang nicht umfassend geregelte und in der Folge uneinheitlich und oft defizitäre Bereich, gewinnt leider mit der Einführung jeder neuen Zielkrankheit zunehmend an Bedeutung. Es ist davon auszugehen, dass der Anteil der lost to follow-up-Fälle, also der Fälle, die der Nachbeobachtung entgehen, mit der Zunahme der notwendigen Abklärungen steigen wird. Die betroffenen Kinder profitieren dadurch nicht vom Screening und sind in ihrer Entwicklung benachteiligt. Nicht in allen Bundesländern und in unterschiedlicher Intensität werden überfällige Kontrolluntersuchungen angemahnt, da die dafür notwendigen Strukturen wiederum unterschiedlich bis teilweise gar nicht finanziert werden. Durch ein Tracking werden bei optimalen Prozessen im

Stoffwechselscreening bis zu 99% der auffälligen Befunde abgeklärt und die Effektivität der Screeningprogramme erheblich erhöht. Dies betrifft ganz besonders Kinder aus sozial benachteiligten Verhältnissen und mit Migrationshintergrund.

Wir empfehlen zudem folgende Änderung in der Formulierung der entsprechenden Elterninformation (S. 12):

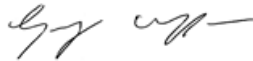
Spinale Muskelatrophie (SMA) Mangel eines bestimmten Proteins (survival motor neuron (SMN) Protein) führt zu einer zunehmenden Muskelschwäche mit rückläufiger Entwicklung der Motorik und Einschränkung der Lungenfunktion. Die Therapie erfolgt medikamentös und symptomatisch (physiotherapeutisch, rehabilitativ, orthopädisch, psychologisch). Die ersten Krankheitssymptome bei Kindern mit infantiler SMA (der häufigsten und schwersten Ausprägung) treten bis zum 6. Lebensmonat auf. Unbehandelt versterben die **von dieser schwersten Form** betroffenen Kinder innerhalb von 1 bis 2 Jahren (Häufigkeit ca. 1/6 000 bis 1/11 000)

Für Rückfragen stehen wir gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann  
Präsidentin der DGKJ



Prof. Dr. Georg F. Hoffmann  
Vors. der DGKJ-Screening-Kommission





**Bundesärztekammer**  
Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Berlin, 29.10.2020

Bundesärztekammer  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin  
www.baek.de

**Dezernat 3**  
**Qualitätsmanagement,**  
**Qualitätssicherung und**  
**Patientensicherheit**

Fon +49 30 400 456-430  
Fax +49 30 400 456-455  
E-Mail dezernat3@baek.de

Diktatzeichen: Zo/Wd  
Aktenzeichen: 872.10

Bundesärztekammer | Postfach 12 08 64 | 10598 Berlin

**per E-Mail**

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Methodenbewertung und  
veranlasste Leistungen

████████████████████  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

**Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 5 SGB V zur Änderung der  
Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assozierte spinale Muskel-  
atrophie**

*Ihr Schreiben vom 08.10.2020*

████████████████████  
vielen Dank für Ihr Schreiben vom 08.10.2020, in welchem der Bundesärztekammer  
Gelegenheit zur Stellungnahme gem. § 91 Abs. 5 SGB V zum Thema „Neuge-  
borenen-Screening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie“ (Kinder-RL) gegeben wird.

Die Bundesärztekammer wird in dieser Angelegenheit von ihrem Stellungnahmerecht  
keinen Gebrauch machen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn; MPH  
Leiter Dezernat 3



Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie  
und Jugendmedizin e.V.

DGSPJ, Chausseestr. 128/129, 10115 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss „Methodenbewertung“  
Gutenbergstr. 13  
10587 Berlin

**Prof. Dr. med. Ute Thyen**  
Präsidentin

**Geschäftsstelle:**  
**Chausseestraße 128/129**  
**10115 Berlin**

Telefon 030.40005886  
Fax 030.40005887  
E-Mail [geschaeftsstelle@dgspj.de](mailto:geschaeftsstelle@dgspj.de)  
[www.dgspj.de](http://www.dgspj.de)

Berlin, den 29. Oktober 2020

**Geplante Änderung der Richtlinie: „über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie): Neugeborenen-Screening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für die Möglichkeit, als Fachgesellschaft zum Beschlussentwurf des GBA zur Erweiterung des Neugeborenen-Screenings auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie (SMA) Stellung zu nehmen.

Die Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ) begrüßt und unterstützt die Einführung des Neugeborenen-Screenings. Die Vorteile einer frühzeitigen, präsymptomatischen Behandlung der SMA und die Verlässlichkeit der Screening-Methodik sind im Rahmen des Verfahrens ausreichend aufgearbeitet und belegt, um das Screening bundesweit einzuführen. Zum Beschlussentwurf hat die DGSPJ keine weiteren Anmerkungen oder Ergänzungen.

In der Darstellung der tragenden Gründe, auf denen der Beschlussentwurf basiert, sind zwei Aspekte erwähnt, die wir gerne kommentieren möchten:

- Während bei Kindern mit 1 - 3 SMN2-Kopien weitestgehend Konsens besteht, dass eine Therapie z.B. mit Nusinersen oder Zolgensma durchgeführt werden sollte, ist das bei Kindern mit einer höheren SMN2-Kopien-Zahl weniger eindeutig. Es gibt zu wenig Daten zur Frage, wann der beste Zeitpunkt für den Beginn einer Behandlung bei diesen Patienten ist. Hier besteht dringender weiterer Forschungsbedarf bezüglich der Krankheitsverläufe, der über methodisch hochwertige Register, wie bspw. SMARtCare erfolgen sollte. Des Weiteren sind diese Situationen äußerst herausfordernd in Bezug auf die ärztlich-elterliche Entscheidungsfindung im Spannungsfeld zwischen weitreichenden gesundheitlichen Konsequenzen einerseits und einem hohen Maß an Ungewissheit andererseits. Auch hier sollte wissenschaftlich mit Methoden der Versorgungsforschung die Erfahrungen Betroffener und die Determinanten der Entscheidungen untersucht werden.

29. Oktober 2020  
Seite 2

- Durch das NG-Screening werden Kinder i.d.R. präsymptomatisch identifiziert, um sie mit der Aussicht auf ein besseres Outcome früh behandeln zu können. Für die Beratung der Familien ist in dieser Situation möglicherweise ein anderes Vorgehen notwendig als bei Eltern, die mit symptomatischen Kindern in einem Zentrum Hilfe suchen. Es erscheint uns wichtig, für diese Situation wissenschaftlich fundierte Strategien zu entwickeln, damit Familien bei dieser weiterhin schweren Erkrankung früh kompetent werden und im Sinne ihres Kindes agieren können.

Diese beiden Aspekte könnten gut im Rahmen der Evaluation des Neugeborenen-Screenings mituntersucht werden. Möglicherweise ergeben sich aus dem Blickwinkel anderer Fachgesellschaften weitere neue Fragestellungen, die sich nach der Einführung des NG-Screenings ergeben werden. Die DGSPJ möchte daher anregen, dass an der Entwicklung des geplanten Evaluationskonzepts interessierte Fachgesellschaften beteiligt werden, damit das NG-Screening in seinen vielfältigen Auswirkungen evaluiert werden kann.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Ute Thyen  
Präsidentin DGSPJ

Neuropädiatrie und SPZ  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Universitätsklinikum SH Lübeck



PD Dr. med. Thorsten Langer  
Beauftragter

Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
Universitätsklinikum Freiburg

# Anlage 3 Abschlussbericht Neugeborenen-Screening auf 5q assoziierte SMA



Bundeszahnärztekammer  
Arbeitsgemeinschaft der  
Deutschen Zahnärztekammern e.V. (BZÄK)  
Chausseestraße 13  
10115 Berlin  
Telefon: +49 30 40005-0  
Fax: +49 30 40005-200  
E-Mail: info@bzaek.de  
www.bzaek.de  
IBAN  
DE55 3006 0601 0001 0887 69  
BIC  
DAAEDEDXXX

Bundeszahnärztekammer | Postfach 04 01 80 | 10061 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

per E-Mail: sma@g-ba.de

Ihr Schreiben vom  
08. Oktober 2020

Durchwahl  
-142

Datum  
29. Oktober 2020

## Stellungnahmerecht der Bundeszahnärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 und Abs. 5a SGB V zu Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses:

### Änderung der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-RL): Neugeborenen-Screening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie

vielen Dank für die durch den Unterausschuss Methodenbewertung und veranlasste Leistungen übersendeten Unterlagen zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss geplanten Änderung der Kinder-Richtlinie bezüglich des Neugeborenen-Screenings auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie.

Da die zahnärztliche Berufsausübung von den geplanten Änderungen nicht betroffen ist, gibt die Bundeszahnärztekammer hierzu keine Stellungnahme ab.

Mit freundlichen Grüßen

i. A.

Dipl.-Math. Inna Dabisch, MPH

Referentin Abt. Versorgung und Qualität

Gesellschaft für Neuropädiatrie · c/o ZINK · Haubensteinweg 19 · D - 87439 Kempten/A.

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

██████████  
Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

Via E-Mail: sma@g-ba.de

Essen, den 29.10.2020

Betreff: GNP-Stellungnahme zum G-BA-Beschluss  
Änderung der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern  
(Kinder-Richtlinie):

Neugeborenencreening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie  
Sehr geehrte Damen und Herren,

für die Möglichkeit zur Stellungnahme zur Änderung Kinder-Richtlinie zum  
Neugeborenencreening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie danken wir.

Diese Stellungnahme wurde gemeinsam von der Screening-Kommission der  
DGKJ und der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) vertreten durch Frau Prof.  
Ulrike Schara und Herrn Professor Wolfgang Müller-Felber erarbeitet. Die Stellungnahme  
wurde vom Vorstand der GNP angenommen.

Wir begrüßen und unterstützen den Beschluss zur Änderung der Kinder-Richtlinie hin-  
sichtlich des Neugeborenencreenings auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie.

Jedoch weisen wir darauf hin, dass die Qualifikationen für die Bestätigungsdiagnostik  
und speziell die Behandlungszentren bisher nicht klar definiert sind. Zudem benötigen die  
akkreditierten Screeninglabore u. E. eine Liste dieser Zentren, welche sie dann jeweils als  
Empfehlung weitergeben können. Nur eine klare Strukturierung der Konfirmationsdiagnostik  
und Therapie dieser Kinder in spezialisierten neuromuskulären Zentren kann die notwendige  
hohe Qualität gewährleisten. Es wird vorgeschlagen, dass unter der Federführung der Gesell-  
schaft für Neuropädiatrie in Kooperation mit der DGKJ geeignete Zentren definiert werden.

Zur Sicherstellung einer hohen Prozessqualität sind ferner ein Tracking der kontrollbe-  
dürftigen Befunde sowie die kontinuierliche Evaluation des Screeningprozesses durch ein  
Trackingzentrum unbedingt erforderlich. Dieser, für das gesamte Neugeborenencreening es-  
senzielle, bislang nicht umfassend geregelte und in der Folge uneinheitlich und oft defizitäre  
Bereich, gewinnt leider mit der Einführung jeder neuen Zielkrankheit zunehmend an Bedeu-  
tung. Es ist davon auszugehen, dass der Anteil der lost to follow-up-Fälle, also der Fälle, die  
der Nachbeobachtung entgehen, mit der Zunahme der notwendigen Abklärungen steigen

**Präsidentin**

Univ.-Prof. Dr. med. Ulrike Schara  
Leitende Ärztin Neuropädiatrie,  
Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie  
Universitätsklinikum Essen (AöR)  
Klinik für Kinderheilkunde I  
Hufelandstraße 55  
D – 45147 Essen  
Fon +49 (0) 201 / 723-2508 od. -2176  
Fax +49 (0) 201 / 723-6846  
praesidentin@  
gesellschaft-fuer-neuropaediatrie.org  
www.gesellschaft-fuer-neuropaediatrie.org

**Pressestelle Berlin**

c/o DGKJ – Haus der Kindergesundheit  
Chausseestraße 128-129  
D – 10115 Berlin

**Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V.**

*Amtsgericht Heidelberg VR 889*

Präsidentin: Prof. Dr. Ulrike Schara  
Vizepräsident: Prof. Dr. Matthias Kieslich  
Schatzmeister: Prof. Dr. Thomas Lücke  
Schriftführer: Dr. Andreas Sprinz  
*Beisitzer*  
PD Dr. Andrea Klein (Schweiz)  
Dr. Manuela Baumgartner (Österreich)  
Dr. Folkert Fehr (Vertragsärzte)  
PD. Dr. Edda Haberlandt (Kongresspräsidentin)

wird. Die betroffenen Kinder profitieren dadurch nicht vom Screening und sind in ihrer Entwicklung benachteiligt. Nicht in allen Bundesländern und in unterschiedlicher Intensität werden überfällige Kontrolluntersuchungen angemahnt, da die dafür notwendigen Strukturen wiederum unterschiedlich bis teilweise gar nicht finanziert werden. Durch ein Tracking werden bei optimalen Prozessen im Stoffwechselscreening bis zu 99% der auffälligen Befunde abgeklärt und die Effektivität der Screeningprogramme erheblich erhöht. Dies betrifft ganz besonders Kinder aus sozial benachteiligten Verhältnissen und mit Migrationshintergrund.

Wir empfehlen zudem folgende Änderung in der Formulierung der entsprechenden Elterninformation (S. 12):

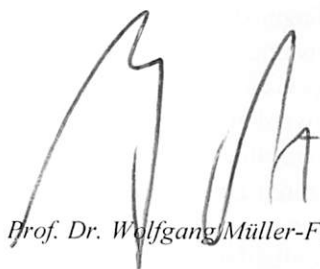
Spinale Muskelatrophie (SMA) Mangel eines bestimmten Proteins (survival motor neuron (SMN) Protein) führt zu einer zunehmenden Muskelschwäche mit rückläufiger Entwicklung der Motorik und Einschränkung der Lungenfunktion. Die Therapie erfolgt medikamentös und symptomatisch (physiotherapeutisch, rehabilitativ, orthopädisch, psychologisch). Die ersten Krankheitssymptome bei Kindern mit infantiler SMA (der häufigsten und schwersten Ausprägung) treten bis zum 6. Lebensmonat auf. Unbehandelt versterben die **von dieser schwersten Form** betroffenen Kinder innerhalb von 1 bis 2 Jahren (Häufigkeit ca. 1/6 000 bis 1/11 000)

Für Rückfragen stehen wir gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen,



Prof. Dr. Ulrike Schara  
Präsidentin der GNP



Prof. Dr. Wolfgang Müller-Felber  
Leiter Kommission Neugeborenen Screening 5qSMA

**Von:** Peter Nuernberg <nuernberg@uni-koeln.de>  
**Gesendet:** Donnerstag, 29. Oktober 2020 22:16  
**An:** sma  
**Cc:** Bettecken Thomas; Cirak Sebahattin  
**Betreff:** Stellungnahmerecht der AG für Gen-Diagnostik e.V. gemäß § 92 Absatz 7d SGB V | Kinder RL-Änderung | Neugeborenen-Screening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie  
**Anlagen:** 2020\_10\_29\_bettecken.pdf

ACHTUNG: Hierbei handelt es sich um eine externe E-Mail. Seien Sie achtsam beim Öffnen von Links und Anhängen.  
Sollten Sie sich unsicher sein, kontaktieren Sie uns gern unter [it@g-ba.de](mailto:it@g-ba.de).

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Namen der AGD e.V. übermittle ich Ihnen die folgende Stellungnahme:

- > Die Unterzeichner unterstützen die Aufnahme des Screenings auf homozygote Deletionen im SMN1-Gen in das Neugeborenen-Screening.
  - >
  - > Zum Ablauf des Screenings haben die Unterzeichner einen kleinen Vorschlag zur Optimierung.
  - >
  - > Die Wartezeit auf einen Termin in der Neuropädiatrie beträgt unter Umständen mehrere Tage bis Wochen. Wir schlagen vor, die Zeit zwischen Mitteilung des Befunds aus der 1. Trockenblutkarte (TBK) an die Eltern und dem Termin bei einem Neuropädiater für eine Befundbestätigung anhand einer kurzfristig entnommenen Probe für eine 2. TBK zu nutzen. Die 2. TBK kann normal im Neugeborenen-Screening-Prozess mitlaufen.
  - >
  - > Der im Dokument „Tragende Gründe ....“ vom 8.10.2020 auf Seite 13 aufgezeichnete Algorithmus müsste dementsprechend geändert werden.
  - >
  - > Nach dem Kasten „Auffälliges Screeningergebnis“ und vor dem Kasten „Vorstellung in einer Einrichtung für neuromuskuläre Erkrankungen“ müssten entsprechende Kästen eingefügt werden:
  - >
  - > „Terminvereinbarung in einer Einrichtung für neuromuskuläre Erkrankungen“
  - >
  - > „Befundbestätigung an 2. TBK“
  - >
  - >
  - >
  - > Dr. med. Thomas Bettecken
  - >
  - > Salzburg, 29.10.2020
  - >
- Dr. med. Sebahattin Cirak  
Köln, 29.10.2020

Mit freundlichen Grüßen

Peter Nürnberg

Vorstandsvorsitzender der AGD e.V.

--  
Prof. Dr. Peter Nürnberg  
Cologne Center for Genomics (CCG)  
University of Cologne  
Weyertal 115 b  
50931 Köln  
Germany

Anlage 3 Abschlussbericht Neugeborenen-Screening auf 5q assoziierte SMA

Tel: +49 221 478 96801

Fax: +49 221 478 96803

E-Mail: [nuernberg@uni-koeln.de](mailto:nuernberg@uni-koeln.de)





Robert Koch-Institut | Nordufer 20 | 13353 Berlin

Gendiagnostik  
- Geschäftsstelle der Gendiagnostik-Kommission -

An den Gemeinsamen Bundesausschuss  
Abt. M-VL  
Postfach 12 06 06  
10596 Berlin

per E-Mail an [geko@g-ba.de](mailto:geko@g-ba.de)

## Hinweise der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) zum Beschlussentwurf des G-BA zur Änderung der Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)

23.10.2020

Sehr geehrte Damen und Herren,

Geschäftsstelle der GEKO  
[gendiagnostik@rki.de](mailto:gendiagnostik@rki.de)  
Tel.: 030 18754-2828  
Fax: 030 1810754-2829

vielen Dank für die frühzeitige Übersendung folgender Unterlagen am 08.10.2020:

Besucherschrift  
Nordufer 20  
13353 Berlin

- Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie
- Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)
- Richtlinien-Entwurf für das Stellungnahmeverfahren zur Aufnahme der SMA; Auszüge aus der Kinder-Richtlinie Abschnitt C, Kapitel I; Anlage 3 Elterninformation zum Erweiterten Neugeborenen-Screening

Robert Koch-Institut  
zentrale@rki.de  
Tel.: +49 (0)30 18754-0  
Fax: +49 (0)30 18754-2328  
www.rki.de

Die GEKO hat sich mit diesen Unterlagen befasst und möchte folgende Hinweise geben:

### I. Zur Kinder-Richtlinie

Durch die Aufnahme jeder zusätzlichen Zielkrankheit in das ENS erhöht sich die Anzahl der weiter abklärungsbedürftigen Screeningbefunde, so dass eine lückenlose Konfirmationsdiagnostik bei auffälligen Screeningbefunden mit geeigneten Maßnahmen sichergestellt werden sollte, um den Nutzen des ENS nicht zu gefährden.

Dieses Tracking zur Nachverfolgung auffälliger Ergebnisse könnte unter § 25 Abs. 4 als Aufgabe den Screeninglaboren, soweit möglich in Zusammenarbeit mit regionalen Trackingzentren, zugeordnet werden (s. a Hinweise der GEKO zu dem Neugeborenen-Screening auf Sichelzellkrankheit vom 06.08.2020).

In Bezug auf §§ 26 und 28 der Kinder-Richtlinie möchte die GEKO darauf hinweisen, dass in der Neufassung ihrer Richtlinie zu den genetischen Reihenuntersuchungen in Abschnitt III Nr. 6 und Nr. 7 die Anforderungen an die Qualitätssicherung und Evaluation formuliert sind. Die GEKO begrüßt, dass in den Tragenden Gründen zum Beschlussentwurf unter 2.6 auf die Evaluation hingewiesen wird. In der Neufassung ihrer Richtlinie zu genetischen Reihenuntersuchungen (Abschnitt III.7.e) fordert die GEKO, dass ein Evaluationskonzept bereits vor Einführung einer neuen Reihenuntersuchung

Das Robert Koch-Institut  
ist ein Bundesinstitut  
im Geschäftsbereich des  
Bundesministeriums für  
Gesundheit.



erstellt wird, um den jeweils aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik sicherzustellen.

## 2. Zur Elterninformation

Im letzten Satz der Elterninformation zu SMA heißt es: „Unbehandelt versterben die betroffenen Kinder innerhalb von 1-2 Jahren“. Da dies nur für Kinder mit infantiler SMA gilt, schlägt die GEKO folgende Formulierung vor:

„Unbehandelt versterben diese Kinder innerhalb von 1-2 Jahren.“

Das GenDG regelt nach § 9 die Inhalte der Aufklärung vor einer genetischen Untersuchung. Die GEKO hat auf dieser Grundlage die vorgelegte Elterninformation des G-BA für die genetischen Reihenuntersuchungen im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings mehrfach geprüft. Die wichtige und notwendige Information, dass SCD und SMA wie auch die meisten untersuchten Zielkrankheiten des Erweiterten Neugeborenen-Screenings genetisch bedingt sind, ist nun Teil der Elterninformation.

Die GEKO begrüßt die Anpassung der Elterninformation.

## 3. Allgemeine Hinweise

Bei der Beratung ist der GEKO aufgefallen, dass folgende Forderung in § 24 Qualifikation der Laborärztin/des Laborarztes der Kinder-Richtlinie voraussichtlich nicht von allen Screeninglaboren erfüllbar ist: *...,die regelmäßige Erbringung von Tandemmassenspektrometrien, der Hochleistungsflüssigkeitschromatographien, der Kapillarelektrophoresen, und der quantitativen oder semi-quantitativen PCR sowie der PCR zum Nachweis einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion über einen Zeitraum von zwei Jahren glaubhaft macht, welche dem vorgesehenen Tag der Genehmigung vorausgehen.*“

## 4. Abschließend ein Hinweis der GEKO zum dargestellten Laborverfahren

Mit dem gewählten Laborverfahren werden ca. 4% der Kinder mit SMA, jene mit heterozygoter Deletion und Punktmutation, nicht entdeckt. Da sich sowohl die Eltern auch die betreuenden Ärzte in der Regel zunächst auf einen negativen Screeningbefund verlassen, kann diesen Kindern ein Nachteil in Bezug auf eine spätere Diagnose sowie Behandlung entstehen.

Sobald ein Hochdurchsatzlaborverfahren zum gleichzeitigen Nachweis von heterozygoten Deletionen und Punktmutation im *SMN1*-Gen für den Einsatz im Rahmen einer genetischen Reihenuntersuchung verfügbar ist, sollte dieses aus Sicht der GEKO in das Neugeborenen-Screening aufgenommen werden.

In diesem Zusammenhang sei nochmals auf die Richtlinie der GEKO zu genetischen Reihenuntersuchungen, III. 2.c) verwiesen:

*„Sofern der Zweck der genetischen Reihenuntersuchung die Identifikation von rezessiv vererbten Erkrankungen oder gesundheitlichen Störungen ist, steht der Nachweis einer heterozygoten Anlageträgerschaft für solche Erkrankungen oder gesundheitlichen Störungen einer genetischen Reihenuntersuchung nicht entgegen“.*

Diese Hinweise der GEKO stellen noch nicht die Stellungnahme der GEKO nach § 16 Abs. 2 GenDG dar.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Henning Rosenau

Vorsitzender der Gendiagnostik-Kommission

## **Genetische Reihenuntersuchung zur Früherkennung der 5q-assozierten spinalen Muskelatrophie im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings**

### **Stellungnahme der GEKO gemäß § 16 Abs. 2 GenDG**

Die Gendiagnostik-Kommission (GEKO) hat die vom Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) abgestimmten Unterlagen vom 17.12.2020 zum „Neugeborenen-Screening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie“ gemäß § 16 Abs. 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG) geprüft und bewertet.

Nach § 16 Abs. 1 GenDG darf eine genetische Reihenuntersuchung nur vorgenommen werden, wenn sie auf eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung zielt, „die nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik vermeidbar oder behandelbar ist oder der vorgebeugt werden kann“.

Mit der genetischen Reihenuntersuchung auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie (SMA) bei Neugeborenen soll erreicht werden, dass die Behandlung präsymptomatisch begonnen werden kann, möglichst bevor eine relevante Anzahl an Motoneuronen degeneriert ist. Die derzeit vorliegenden Studien zeigen einen deutlichen Vorteil für präsymptomatisch behandelte Kinder mit SMA Typ I bis III.

Die GEKO befürwortet daher den ihr am 17.12.2020 vorgelegten Beschluss über die genetische Reihenuntersuchung auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie (SMA). Die von der GEKO nach § 16 Abs. 2 GenDG durch Prüfung und Bewertung zu beantwortende Frage, ob „das Anwendungskonzept für die Durchführung der Untersuchung dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik entspricht und die Untersuchung in diesem Sinne ethisch vertretbar ist“, ist zu bejahen. Der Nutzen des Screenings überwiegt eindeutig gegenüber den potentiellen Schäden.

Mit dem gewählten Analyseverfahren werden ca. 4% der Kinder mit SMA, jene mit heterozygoter Deletion und Punktmutationen, nicht entdeckt. Sobald ein Hochdurchsatzlaborverfahren unter Berücksichtigung der Qualitätsvorgaben der Kinder-Richtlinie zum gleichzeitigen Nachweis von heterozygoten Deletionen und Punktmutationen im *SMN1*-Gen für den Einsatz im Rahmen einer genetischen Reihenuntersuchung verfügbar ist, sollte dieses aus Sicht der GEKO in das Neugeborenen-Screening aufgenommen werden.