

## Neue Therapien bei neuromuskulären Erkrankungen: Hype oder Hope?

Wien, 20.1.2020 - Zentrales Thema der jährlichen Tagung „UpDate Muskelforschung“, zu der die Österreichische Muskelforschung am 17. und 18. Jänner 2020 in Wien einlud, waren sowohl die aktuell zugelassenen und wirksamen Therapien zur Behandlung neuromuskulärer Erkrankungen als auch jene Therapien, die vor Zulassung stehen oder noch in der Pipeline sind.

In dem Pressefrühstück, zu dem Muskelforschungspräsident Prim. Univ-Prof. Dr. Günther Bernert, Neuropädiater und Vorstand der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde am Kaiser-Franz-Josef-Spital mit Gottfried v. Preyer'schem Kinderspital am SMZ Süd, gemeinsam mit internationalen Referentinnen und Referenten der Tagung einlud, stand die Frage „Neue Therapien bei Muskelerkrankungen: Hype oder Hope?“ im Fokus.

### Früherkennung von Muskelerkrankungen für Therapieerfolg ausschlaggebend

Muskelerkrankungen zählen zu den seltenen Erkrankungen. Dennoch leben in Österreich etwa 20.000 davon Betroffene. Mehr als die Hälfte davon sind Kinder und Jugendliche. Die Diagnose Muskelerkrankung bedeutet häufig den zunehmenden Verlust der Mobilität, auf einen Rollstuhl angewiesen zu sein und eine eingeschränkte Lebenserwartung. Der Alltag stellt nicht nur für die Betroffenen sondern auch für deren Familien eine Herausforderung dar. Meist ist es für die Eltern ein langer Leidensweg, bis bei ihrem Kind die Diagnose überhaupt gestellt wird. Für eine frühzeitige Diagnose von Muskelerkrankungen bereits im Kleinkindalter ist es notwendig, dass Kinderärzte, aber auch Allgemeinmediziner, die für diese Erkrankungen typischen Symptome kennen und deuten können und die Familien im Verdachtsfall an SpezialistInnen verweisen. *„Je früher Eltern bei Verdacht auf Muskelerkrankung mit ihrem Kind einen neurologisch spezialisierten Kinderarzt aufsuchen, umso rascher kann mit einer individuellen Betreuung begonnen werden, die dazu beiträgt, den Krankheitsverlauf zu verlangsamen und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern“* sagt Bernert. Schon bisher konnten Krankheitsverlauf und Lebenserwartung durch medikamentöse, respiratorische, kardiale, orthopädische und rehabilitative Maßnahmen verbessert werden. Nun aber stehen die ersten kausalen Therapien für die beiden häufigsten Muskelerkrankungen - Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) und Spinale Muskelatrophie (SMA) – zur Verfügung. Weitere werden in absehbarer Zeit folgen. Damit kommt der Früherkennung noch mehr Bedeutung zu als bisher, gilt es doch, wertvolle Therapiefenster nicht zu versäumen.

### Erste kausale Therapieerfolge bei neuromuskulären Erkrankungen

Die häufigste Muskelerkrankung ist die Erbkrankheit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD), von der in der Regel nur Buben betroffen sind (einer von 3600 – 6000 Neugeborenen). Den betroffenen Kindern fehlt ein funktionsfähiges Muskeleiweiß namens „Dystrophin“. Ab der frühen Kindheit, lange noch bevor erste Symptome sichtbar werden, kommt es durch das Fehlen des Dystrophins zur fortschreitenden Muskeldegeneration, die zunächst vor allem die Gliedmaßen und später auch die Atem- und Herzmuskulatur betrifft. Die Diagnose DMD bedeutet etwa ab dem zehnten Lebensjahr ein Leben im Rollstuhl mit einer Lebenserwartung von 20 bis 30 Jahren. Seit Ende 2014 gibt es in Europa erstmalig auch eine kausale Therapie für eine Untergruppe von 10-13% der DMD Patienten, bei denen ein genetischer Fehler („Nonsense-Mutation“) den genetischen Ablesevorgang vorzeitig abbricht und damit verhindert, dass die Muskelfaser Dystrophin bilden kann. Der Effekt dieser

Therapie mit dem Wirkstoff Ataluren ist umso besser, je früher damit begonnen wird. Daher ist diese Therapie seit Juli 2018 für DMD Patienten bereits ab einem Alter von zwei Jahren zugelassen.

In den USA, aber nicht in Europa, ist eine weitere Therapie zugelassen (Exon-Skipping), die hilft, fehlende Informationen an einer speziellen Stelle des Dystrophin-Gens so zu überspringen, sodass zumindest die Bildung eines inkompletten Dystrophins möglich wird.

Spinale Muskelatrophie (SMA) ist die zweithäufigste Muskelerkrankung, kann Mädchen und Buben betreffen und tritt in drei unterschiedlich schweren Erscheinungsformen auf. Etwa eines von 10.000 Neugeborenen ist von SMA betroffen, ca. 60% von der schwersten Erscheinungsform (SMA1). Diese stellt die häufigste genetische Todesursache bei Säuglingen dar und führt bei fast allen Betroffenen zum Tod durch Atemversagen in den ersten zwei Lebensjahren. Die Erkrankung wird durch das Fehlen des SMN-1 (Survival Motor Neuron) – Gens verursacht, wodurch motorische Nerven degenerieren und sie die Muskelfasern nicht mehr erreichen und die Muskeln verkümmern.

Neben SMA Typ 1 gibt es noch mildere Formen der Erkrankung: 30 % der Erkrankungsfälle entfallen auf SMA Typ 2 und 10 % auf Typ 3.

Seit Juni 2017 ist für alle Formen und Schweregrade eine medikamentöse Therapie mit dem Wirkstoff Nusinersen weltweit zugelassen, die zu einer dramatischen Verbesserung der Lebenserwartung und einer deutlichen Milderung des Krankheitsverlaufes geführt hat. Allerdings nimmt die Wirksamkeit dieser Therapie mit dem Krankheitsverlauf ab, sie ist von der Verabreichung her aufwendig und muss lebenslang gegeben werden.

### **Therapien für DMD und SMA vor Zulassung**

Für Buben mit DMD strebt die in den USA bereits zugelassene Exon-Skipping-Therapie auch in Europa die Zulassung an. Eine Gentherapie mit einem verkleinerten Dystrophin-Molekül (Mikrodystrophin) zeigt in Phase I und II – Studien gute Ergebnisse, sodass eine Zulassung in zwei bis drei Jahren realistisch scheint.

Ein neuer Therapie-Ansatz für Typ SMA1 Patienten ist die Gentherapie AVXS-101, die in den USA als Zolgensma® bereits zugelassen ist und in Europa kurz vor der Zulassung steht. Das Medikament wird betroffenen Patientinnen und Patienten als einmalige Infusion verabreicht. Dabei wird mittels eines gentechnisch veränderten, nicht krankmachenden Virus ein gesundes Gen in die Zelle eingeschleust.

Kinder, die Zolgensma® infolge einer frühen Diagnose rasch nach ihrer Geburt erhalten, entwickelten sich im Idealfall bisher beinahe normal. Entscheidend dabei ist ein Therapiebeginn vor Auftreten der ersten Symptome, was bisher nur dann möglich war, wenn die Diagnose bei Familien mit bereits davor erkrankten Geschwisterkindern schon vor der Geburt oder im Rahmen von gezielten Suchprogrammen (Neonatales Screening) unmittelbar nach der Geburt gestellt wurde. In Europa wird die Zulassung der Gentherapie im ersten Halbjahr 2020 erwartet. Das Medikament wird voraussichtlich wie in den USA für Kinder mit SMA Typ 1 im Alter von 0 bis 24 Monaten zugelassen.

*„Eine große Aufgabe wird darin liegen, bei allen Therapien Daten über Langzeitwirksamkeit und Nebenwirkung zu erheben, um den optimalen Effekt zu erreichen“,* so PD Dr.<sup>in</sup> Andrea Klein, leitende Ärztin der Neuropädiatrie am Universitäts-Kinderspital beider Basel und Bern.

### **Bedeutung des Neugeborenen Screenings im Hinblick auf die neuen Therapien**

Vor zwei Jahren startete in Deutschland ein Pilotprojekt zum Neugeborenen Screening auf SMA. Wie Univ.-Prof. Dr. Müller Felber, Ärztlicher Leiter des Motorik- und Metabolik-Hauses am Klinikum der Universität München, berichtet, wurden bisher knapp 300.000 Säuglinge gescreent. Bei 42 von ihnen

wurden genetische Veränderung erhoben, die einen Beweis auf das Vorliegen von SMA ergeben haben. Der angewandte Test ist ein sehr sicherer Test, bisher ohne Fehlergebnis. Die Behandlung orientiert sich an einem Schema von Kollegen aus den USA. Jene Patienten, die eine niedrige Anzahl von SMN2 Kopien aufweisen, werden sofort behandelt, weil bei diesen Kindern davon auszugehen ist, dass sie nie die Gehfähigkeit erlangen und ein Großteil dieser Kinder innerhalb der ersten beiden Lebensjahre verstirbt. Bei Kindern, die zum Zeitpunkt des Screenings noch asymptomatisch waren, und bei denen mit der Behandlung früh begonnen wurde, konnte gezeigt werden, dass diese Kinder sich vollkommen normal entwickelten.

Eine große Chance des Screening sieht der Experte auch für ältere Geschwisterkinder, die noch nicht diagnostiziert sind. „Bei Geschwisterkindern von neu diagnostizierten Säuglingen lag eine klare SMA vor, die aber bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht diagnostiziert war. Auch diese Gruppe profitiert vom Neugeborenencreening“, weiß Müller-Felber.

*„Wir sind überzeugt, dass durch das Neugeborenencreening bei vielen Kindern diese schwere Erkrankung deutlich erleichtert und im besten Fall vermieden werden kann. Die Sinnhaftigkeit eines Neugeborenencreenings auf SMA ist auch in der internationalen Gemeinschaft völlig außer Zweifel“,* so Müller-Felber.

*„Für Österreich wurde die für das Neugeborenencreening eingesetzte Arbeitsgruppe im Gesundheitsministerium bereits aktiv. Eine Implementierung des Screenings für SMA, zunächst als Pilotprojekt, soll noch dieses Jahr erfolgen“,* erklärt Bernert zur aktuellen Situation in Österreich.

### **Therapien für Erwachsene mit einer neuromuskulären Erkrankung**

Zur Therapie der erworbenen neuromuskulären Erkrankungen stehen vor allem immunsupprimierende Medikamente zur Verfügung. Der Einsatz dieser Therapien wird auf Grund der Wirkmechanismen dieser Substanzen zunehmend komplexer und ist häufig mit hohen Kosten verbunden.

In den letzten Jahren wurden mehrere neue innovative Therapien auch für erworbene neuromuskuläre Erkrankungen zugelassen. Es sind dies zwei Medikamente - Inotersen und Paisiran - zur Behandlung der Polyneuropathie bei hereditärer Transthyretin Amyloidose. *„Zur Wirksamkeit von Nusinersen bei Erwachsenen gibt es noch wenig Daten, allerdings haben Studien aus Deutschland und den USA gezeigt, dass auch in dieser Patientengruppe zumindest eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufes möglich ist. In Österreich ist es aber in der Regel schwierig für diese Patienten eine Kostenübernahme für die Therapie zu erreichen“,* sagt Prof. Dr. Wolfgang Löscher, Leiter der Neuromuskulären Arbeitsgruppe der Univ.-Klinik für Neurologie an der Medizinischen Universität Innsbruck. Laut Löscher ist die Zulassung weiterer innovativer Therapien für erwachsene Patienten in den nächsten Jahren zu erwarten.

### **Die Bedeutung von Standards of Care zur Steigerung der Lebensqualität von muskelkranken Menschen**

Alle neuen innovativen Therapien setzen voraus, dass die Patienten nicht nur über“ Standards of Care“ informiert sind, sondern diese auch umgesetzt werden. Unter Standards of Care versteht man, dass Begleit- und Folgeerkrankungen der Muskelkrankheiten, die andere Organsysteme wie Herz, Lunge, Skelett, Verdauung plus Ernährung und psychische Gesundheit betreffend, erkannt und behandelt werden. Das ist auch im „breiten“ Fach Kinderheilkunde eine Herausforderung, in der Erwachsenenmedizin oft schwer umsetzbar. Daher gibt es hier nach der Transition von der Kinder- in die Erwachsenenmedizin noch großen Verbesserungsbedarf. Die dafür extrem wichtige Berufsgruppe

der CasemanagerInnen ist im derzeitigen System leider nicht verpflichtend vorgesehen und finanziert. „Menschen mit chronischen Krankheiten haben einen extrem hohen Organisationsbedarf, alleine was das Terminmanagement für wichtige Kontrolluntersuchungen betrifft, und können diesen oft mangels ausreichender eigener Ressourcen nicht bewältigen. Daher ist Implementierung und Finanzierung von Casemanagement für Menschen mit einer Muskelerkrankung als Zukunftsaufgabe genauso wichtig wie der Einsatz neuer innovativer Medikamente“, sagt Bernert.

[www.muskelforschung.at](http://www.muskelforschung.at)

Rückfragehinweis:

Verena Bittner-Call

+43 650 710 13 73

[v.bittner@muskelforschung.at](mailto:v.bittner@muskelforschung.at)

[www.muskelforschung.at](http://www.muskelforschung.at)

Für Informationen zu Preisgestaltung, Markteintritt und Zulassung der Therapien stehen Ihnen folgende AnsprechpartnerInnen zur Verfügung:

#### **AVEXIS:**

**Dr. Hardo Fischer**, Regional Medical Director EMS South, AVEXIS GmbH

+43 664 8270002, [hfischer326@avexis.com](mailto:hfischer326@avexis.com)

**Dr. Elisabeth Kukovetz**, Country Manager Austria, AVEXIS GmbH

+43 664 1008171, [ekukovetz194@avexis.com](mailto:ekukovetz194@avexis.com)

#### **BIOGEN:**

**MMag. Dr. Astrid Müller, MBA**, Geschäftsführerin Biogen Austria GmbH

+43 1 484 46 13 24, [astrid.mueller@biogen.com](mailto:astrid.mueller@biogen.com)

**Dr. Tobias Mantl**, Senior Medical Science Liaison SMA, Biogen Austria GmbH

+43 676 849 527 39, [tobias.mantl@biogen.com](mailto:tobias.mantl@biogen.com)

#### **PTC Therapeutics:**

**Dr. Birgit Hutz**, Regional Head D-A-CH, PTC Therapeutics GmbH

+43 664 88869926, [bhutz@ptcbio.com](mailto:bhutz@ptcbio.com)

**Kristina Kempf**, Marketing und Presse, PTC Therapeutics Germany GmbH

+49 176 24796663, [kkempf@ptcbio.com](mailto:kkempf@ptcbio.com)