



Tragende Gründe

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses über die Einleitung
eines Stellungnahmeverfahrens zu einem
Beschluss über Maßnahmen zur
Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5
Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) bei
der Anwendung von Onasemnogene
Abepravovec bei spinaler Muskelatrophie**

Vom 11. August 2020

Inhalt

| | |
|---|-----------|
| 1. Rechtsgrundlage..... | 2 |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung..... | 2 |
| 3. Verfahrensablauf..... | 28 |

1. Rechtsgrundlage

Nach § 136a Absatz 5 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Benehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut in seinen Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 für die vertragsärztliche Versorgung und für zugelassene Krankenhäuser Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes festlegen. Dabei kann der G-BA insbesondere Mindestanforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität festlegen, welche auch auf die Indikation oder auf bestimmte Arzneimittelgruppen bezogen werden können. Um eine sachgerechte Anwendung der Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes zu sichern, können diese Anforderungen insbesondere die notwendige Qualifikation der Leistungserbringer, strukturelle Anforderungen und Anforderungen an sonstige Maßnahmen der Qualitätssicherung umfassen. Soweit erforderlich, erlässt der G-BA die notwendigen Durchführungsbestimmungen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am XX.08.2020 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zu einem Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V zur Anwendung von Onasemnogene Apeparvovec bei spinaler Muskelatrophie (SMA) einzuleiten.

Maßnahmen der Qualitätssicherung zur Anwendung von Onasemnogene Apeparvovec:

Die Regelungen haben folgende Struktur: In Abschnitt A finden sich in den §§ 1 und 2 Regelungen zur Rechtsgrundlage, dem Gegenstand des Beschlusses sowie allgemeine (Begriffs-) Bestimmungen. Abschnitt B-D orientiert sich in seinen Regelungen ausgehend von den zu behandelnden Patientinnen und Patienten am chronologischen Behandlungsablauf. Folglich werden in diesen Abschnitten inhaltliche Qualitätsanforderungen an die neurologische Behandlung von Patienten und Patientinnen vor, bei und nach der Anwendung von Onasemnogene Apeparvovec festgelegt. Die in den Abschnitten (B,) C und D definierten Einrichtungen können jeweils unterschiedliche Behandlungseinrichtungen oder auch ein und die selbe Behandlungseinrichtung mit stationären, vor- und nachstationären sowie ambulanten Versorgungsmöglichkeiten sein. So können Krankenhäuser und ihre Einrichtungen sowohl die Kriterien nach B/ D als auch C erfüllen und somit alle vor, mit und nach der Anwendung von Onasemnogene Apeparvovec in Zusammenhang stehenden Maßnahmen durchführen. In Abschnitt E werden weitere Maßnahmen der Qualitätsanforderungen wie beispielsweise die Aufklärung der Patientinnen und Patienten, wissensgenerierende Versorgung sowie Übergangsbestimmungen und Folgen der Nichterfüllung der Einhaltung der Qualitätsanforderungen bestimmt.

Die Qualitätsanforderungen basieren auf der derzeit bestverfügbaren Evidenz zur Anwendung von Onasemnogene Apeparvovec bei spinaler Muskelatrophie, insbesondere Empfehlungen von sachverständigen Organisationen und Experteneinschätzungen der medizinischen Wissenschaft und Praxis. Maßgeblich liegen Empfehlungen in Form von Handlungsempfehlungen zur Gentherapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Apeparvovec als Konsensuspapier der deutschen Vertretung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) und der deutschen Behandlungszentren unter Mitwirkung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e.V. in Deutschland in der Version vom 11.05.2020¹ sowie als europäisches ad hoc Konsensuspapier² zugrunde. Des Weiteren wurden

¹ Ziegler, A., Wilichowski, E., Schara, U. et al. Handlungsempfehlungen zur Gentherapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Apeparvovec – AVXS-101. Nervenarzt 91, 518–529 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00919-8>

² Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E, van der Pol WL, Quijano-Roy S, Sejersen T, Tizzano EF, Ziegler A, Servais L, Muntoni F, European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy,

die Anforderungen der Fachinformation und die Informationen aus dem Zulassungsprozess (European public assessment report, Risk management plan³) sowie Anforderungen aus der Richtlinie nach § 116b SGB V/ Anlage 2 (Neuromuskuläre Erkrankungen) vom 26.08.2009 berücksichtigt.

Somit sind mit diesem Beschluss Vorgaben zur Qualitätssicherung bei der Anwendung von Onasemnogene Apeparvovec im Interesse der Patientinnen und Patienten auf verfügbare Evidenz und auf Risikoabschätzungen gestützt worden, um die nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse bestmögliche Versorgungssicherheit zu gewährleisten.

Durch die mit dem vorliegenden Beschluss getroffenen Vorgaben wird somit eine qualitativ hochwertige Versorgung sowie die Sicherstellung einer sachgerechten Anwendung des Arzneimittels im Interesse der Patientensicherheit gewährleistet. Es wird davon ausgegangen, dass durch die festgelegten Mindestanforderungen der Struktur- und Prozessqualität das Risiko des Auftretens von Komplikationen gesenkt und die Behandlung von Komplikationen optimiert werden können.

Zu den Regelungen im Einzelnen:

Zu Abschnitt A - Allgemeines:

Zu § 1 Rechtsgrundlage und Gegenstand des Beschlusses:

Zu Absatz 1 bis 3:

Der vorliegende Beschluss enthält Vorgaben zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit der Indikation Spinale Muskelatrophie, bei denen Onasemnogene Apeparvovec angewendet werden soll. Onasemnogene Apeparvovec ist ein Gentherapeutikum, welches aus einem nicht replizierenden rekombinanten adeno-assoziierten Vektor (Virus-Serotyps 9 (AAV9)), besteht. Es enthält die cDNA des humanen Survival-Motoneuron (SMN1) -Gens, die das humane SMN Protein codiert. Onasemnogen-Apeparvovec wird durch DNS-Rekombinationstechnologie in menschlichen embryonalen Nierenzellen gebildet. Gemäß den in der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 und der Richtlinie 2001/83/EG des europäischen Parlaments und des Rates festgelegten Begriffsbestimmungen ist Onasemnogen-Apeparvovec ein Gentherapeutikum, welches den Arzneimitteln für neuartige Therapien zugeordnet wird.

Bei der SMA handelt es sich um eine seltene, chronische progrediente Erkrankung, die in der schwersten Form unbehandelt zum Tode führen kann und zu einer fortschreitenden schweren Behinderung und Einschränkung der Lebensqualität führt. Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten sind limitiert und beschränken sich derzeit neben der Therapie mit Onasemnogen-Apeparvovec, je nach Krankheitsbild, auf eine dauerhafte Gabe des Antisense-Oligonukleotids Nusinersen oder Best-Supportive-Care, um eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zu gewährleisten. Eine einmalige Anwendung der Gentherapie Onasemnogen-Apeparvovec soll frühzeitig in den Krankheitsverlauf eingreifen, um diesen langfristig zu beeinflussen und das Fortschreiten der Behinderung aufzuhalten. Die derzeit sehr eingeschränkte Erfahrung in der Anwendung von Onasemnogene Apeparvovec, die komplexe Diagnostik für die Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen für die Therapie und die kontinuierliche, langfristige Nachsorge und Begleitung der in der Regel bei Anwendung noch sehr jungen Patientinnen und Patienten, machen eine hochspezialisierte Patientenversorgung und eine optimale Struktur- und Prozessqualität der eingebundenen Behandlungseinrichtungen erforderlich. Aufgrund der derzeit noch nicht bekannten Langzeiteffekte in Bezug auf die motorischen Funktionen und potentieller Nebenwirkungen der Gentherapie sind eine entsprechende Vernetzung und hohe Qualitätsanforderungen an die beteiligten Behandlungseinrichtungen erforderlich um einen Therapieerfolg bestmöglich zu unterstützen und auch langfristig aufrechtzuerhalten.

European Journal of Paediatric Neurology (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.07.001>.

³ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma> [zuletzt online abgerufen 17.07.2020]

Zu Absatz 4:

Der Anwendungsbereich des Beschlusses ist bezogen auf den Einsatz von Onasemnogene Abeparvovec auf Grundlage der arzneimittelrechtlichen Zulassung. Diese bezieht sich auf Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens.

Der G-BA geht davon aus, dass die Anwendung von Onasemnogene Abeparvovec aufgrund der Angaben in der Fachinformation für Säuglinge, Kleinkinder und Kinder vorgesehen ist, auch wenn das zugelassene Anwendungsgebiet nicht auf eine bestimmte Altersgruppe explizit eingeschränkt ist. Diese Annahme wird gestützt durch Hinweise, dass nur begrenzte Erfahrungen mit Patienten im Alter von 2 Jahren und älter oder mit einem Körpergewicht von über 13,5 kg vorliegen und die Sicherheit und Wirksamkeit von Onasemnogene Abeparvovec bei diesen Patienten nicht erwiesen ist. Weiterhin besteht wissenschaftlicher Konsens², dass vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheiten und potentiellen Risiken die Anwendung bei älteren Patientinnen und Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung und Aufklärung der Erziehungsberechtigten bzw. der Patientinnen und Patienten erfolgen soll.

Zusammengenommen wird vor dem Hintergrund dieser Informationen davon ausgegangen, dass die Anwendung bei Patienten und Patientinnen, die 2 Jahre sind oder älter bzw. schwerer als 13,5 kg sind, einen seltenen Ausnahmefall in der Anwendung von Onasemnogene Abeparvovec darstellt. Deshalb finden sich im Beschluss keine speziellen Regelungen für Jugendliche und Erwachsene, auch wenn die Regelungen der Sache nach entsprechend Anwendung finden und erst Recht mit Blick auf eine qualitativ hochwertige Versorgung mit Onasemnogen-Abeparvovec anzuwenden sind.

Zu § 2 Allgemeine Bestimmungen

In § 2 des Beschlusses werden allgemeine Bestimmungen geregelt, die in den folgenden Regelungen weiter konkretisiert und spezifiziert werden, im Einzelnen:

Zu Absatz 1:

§ 2 Absatz 1 benennt als Adressaten des Beschlusses die nach § 108 SGB V zugelassenen Krankenhäuser sowie an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmende Leistungserbringer. Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Onasemnogene Abeparvovec werden Leistungen sowohl im stationären als auch im ambulanten Sektor erbracht. Soweit nicht anders bestimmt wird, müssen die Krankenhäuser die Anforderungen an einem Standort erfüllen. Die Definition des Standortes richtet sich dabei nach der Vereinbarung nach § 2a Absatz 1 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes (KHG) in Verbindung mit dem Standortverzeichnis gemäß § 293 Absatz 6 SGB V.

Zu Absatz 2:

Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass die Qualitätsanforderungen vom Leistungserbringer selbst erfüllt bzw. vorgehalten werden. Bei bestimmten im Beschluss in den §§ 3 bis 13 benannten Vorgaben sind jedoch Kooperationen zugelassen. In diesen Fällen ist eine schriftliche Kooperationsvereinbarung notwendig, um die Einhaltung der Qualitätsanforderungen durch das Krankenhaus bzw. nachsorgender Einrichtungen oder ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte überprüfen zu können. Dies erfordert die konkrete Benennung eines Ansprechpartners in der kooperierenden Einrichtung sowie regelmäßig detaillierte Regelungen zur Ausgestaltung der Kooperation, insbesondere zur Bereitstellung und zum Abruf etwaiger Kooperationsleistungen. Auch bei Einbindung von Kooperationspartnern bleibt die Behandlungseinrichtung, die die Behandlung mit Onasemnogene Abeparvovec erbringt für die Erfüllung der Qualitätsanforderungen nach den Vorgaben dieses Beschlusses verantwortlich.

Zu Absatz 3:

Die Patientenbehandlung wird durch Fachärztinnen und Fachärzte mit abgeschlossener

Weiterbildung in den jeweiligen Fachgebieten gewährleistet. Fachärztinnen und Fachärzte der entsprechenden Fachdisziplinen mit älteren als den im Beschluss genannten Bezeichnungen, die gemäß Übergangsbestimmungen dieser oder einer früheren (Muster-) Weiterbildungsordnung weitergeführt werden dürfen, erfüllen die Anforderungen ebenfalls. Leistungserbringer dürfen auch Ärztinnen und Ärzte in der Weiterbildung in die Behandlung der Patientinnen und Patienten einbeziehen, sofern eine Aufsicht durch Ärztinnen und Ärzte mit der geforderten Qualifikation gewährleistet ist und diese in alle wesentlichen Entscheidungen zur Behandlung eingebunden werden. Damit wird den Leistungserbringern eine qualifizierte Weiterbildung ermöglicht.

Mit dem Pflegeberufereformgesetz vom 17. Juli 2017 wurden die Ausbildungen in der Gesundheits- und Krankenpflege, der Gesundheits- und Kinderkrankenpflege sowie der Altenpflege zu einer generalistischen Pflegeausbildung zusammengeführt. Die bisherigen Ausbildungen nach Krankenpflegegesetz und Altenpflegegesetz bleiben uneingeschränkt gültig. Demgemäß wird klargestellt, dass im Beschluss genannte Pflegefachkräfte alle Personen sind, welche nach dem Krankenpflegegesetz, Altenpflegegesetz oder Pflegeberufegesetz die Erlaubnis zum Führen einer Berufsbezeichnung erteilt wurde. Abweichende Konkretisierungen in den Abschnitten B bis D des Beschlusses bleiben hiervon unberührt.

Sowohl beim ärztlichen als auch beim nicht-ärztlichen Personal erhöhen sich bei einer Teilzeitbeschäftigung notwendige Erfahrungszeiten entsprechend des Anteils der Teilzeitreduktion. So muss beispielsweise im Rahmen einer Teilzeitbeschäftigung ein entsprechend der Teilzeitreduktion längerer Zeitraum der Berufserfahrung in einer Behandlungseinrichtung nachgewiesen werden (z.B. 4 statt 2 Jahre bei einer Tätigkeit, welche 50 % einer vergleichbaren Vollzeitätigkeit beträgt). Der Nachweis kann beispielsweise über ein Arbeitszeugnis erbracht werden.

Zu Absatz 4:

In diesem Absatz finden sich Definitionen der jederzeitigen Verfügbarkeit, werktäglichen Dienstzeit, Rufbereitschaft sowie einer Schicht. Diese werden den folgenden Regelungen zugrunde gelegt, sofern im Konkreten in den nachfolgenden Abschnitten nichts davon Abweichendes bestimmt wird.

| Position 1 | Position 2 |
|--|--|
| Eine Rufbereitschaft ist generell sicherzustellen, wenn auf Abruf eine Verfügbarkeit innerhalb kurzer Zeit zur Behandlung der Patientinnen und Patienten erforderlich ist. Eine zeitliche Vorgabe der Verfügbarkeit ist nur in besonderen Fällen gerechtfertigt, sodass die Rufbereitschaft generell ohne konkrete zeitliche Verfügbarkeitsanforderungen definiert wird. | Eine Rufbereitschaft ist generell sicherzustellen, wenn auf Abruf eine Verfügbarkeit innerhalb kurzer Zeit zur Behandlung der Patientinnen und Patienten erforderlich ist. Dabei ist auch generell die Verfügbarkeit innerhalb von 30 min sicherzustellen, um die Erfordernis zu erfüllen mit Blick auf die Abwendung von Risiken für die Patientinnen und Patienten durch entsprechend erforderliche personelle Vorhaltungen z.B., um auf Nebenwirkungen oder Komplikationen aufgrund der Grunderkrankung mit der entsprechenden Fachexpertise reagieren zu können. |

Zu Absatz 5:

Die Begriffsbestimmungen im Hinblick auf eine Station eines Krankenhauses entsprechen denjenigen der Pflegepersonaluntergrenzen-Verordnung (PpUGV) vom 28. Oktober 2019.

Zu Abschnitt B - Anforderung vor der Anwendung von Onasemnogene Apeparvovec:

| Position 1 | Position 2 |
|-------------------------|--|
| Die in diesem Abschnitt | Die in diesem Abschnitt getroffenen Regelungen beziehen sich auf Behandlungseinrichtungen, in denen die Patientinnen und Patienten vor |

| | |
|--|--|
| <p>getroffenen Regelungen beziehen sich auf Maßnahmen, die unmittelbar vor Anwendung von Onasemnogene Apeparvovec erforderlich sind.</p> | <p>Anwendung von Onasemnogene Apeparvovec vorstellig werden. Dies können sowohl einzelne an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte, medizinische Versorgungszentren und Einrichtungen nach § 95 SGB V als auch zur Versorgung zugelassene Krankenhäuser nach § 108 SGB V sein, wenn und soweit sie die entsprechenden Anforderungen zur Sicherstellung der qualitätsgesicherten Anwendung in den jeweiligen Behandlungsabschnitten erfüllen.</p> <p>Zu § 3 Personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche Personal:</p> <p>In § 3 werden die fachlichen und personellen Anforderungen festgelegt, die von der Behandlungseinrichtung im Sinne des Abschnitts B erfüllt werden müssen, um ein gesichertes Verfahren zur Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen für eine Therapie mit Onasemnogene Apeparvovec durchzuführen.</p> <p><u>Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie</u></p> <p>Es bedarf einer sorgfältigen Diagnostik und Beratung der betroffenen Patientinnen und Patienten, für die diese Behandlung eine geeignete Therapieoption darstellt, sowie deren Erziehungsberechtigten, auch in Abwägung zu weiteren Therapieoptionen, weshalb Anforderungen an Qualifikation und Erfahrungen der behandelnden Ärztinnen und Ärzte wie auch die qualitätsgesicherte Vorgehensweise besonderen Anforderungen bei Anwendung von Onasemnogen-Apeparvovec zu unterstellen ist.</p> <p>Die Diagnose 5q-assoziierte SMA lässt sich nur durch den Nachweis einer SMN1-Gen-Deletion bestätigen. Die SMA ist gekennzeichnet durch Muskelschwäche und -atrophie infolge fortschreitender Degeneration und irreversiblen Verlust der Motoneuronen und der Hirnstammkerne, was mit einem potenziell großen Spektrum an klinischer Symptomatik und heterogener Verlaufsdynamik verbunden ist. Die Symptome können von einer ausgeprägten Bewegungsunfähigkeit, mit Schluck- und Ateminsuffizienz und dem Nicht-Erreichen bzw. Verlust motorischer Meilensteine bis zu leichterer Symptomatik wie Muskelzuckungen reichen. Bevor die genetische Grundlage der SMA erkannt wurde, wurde sie auf der Grundlage der maximal erreichten motorischen Funktion in klinische Subtypen (SMA Typ I – IV) eingeteilt; jetzt zeigt sich jedoch, dass der Phänotyp der SMN1-assoziierten SMA ein Kontinuum ohne scharfe Abgrenzung der Subtypen überspannt und neu verfügbare gezielte Behandlungsoptionen den natürlichen Verlauf dieser Erkrankung verändern können. Der Symptombeginn bei der SMA reicht von vor der Geburt bis ins Erwachsenenalter. Der vorliegende Beschluss bezieht sich jedoch vorwiegend auf die Altersgruppe der Neugeborenen, Säuglinge und Kleinkinder, da diese Altersgruppe die Hauptzielgruppe für die Anwendung von Onasemnogene Apeparvovec ist. Aufgrund der Vielfältigkeit des Symptombildes, der Komplexität der Diagnosestellung und der spezifischen Altersgruppe ist für die Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen zwingend die Facharztgruppe der Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie vorgesehen.</p> <p>Fallzahl neuromuskuläre Erkrankungen</p> <p>Zudem soll in der Behandlungseinrichtung die Erfahrung in der Behandlung von neuromuskulären Erkrankungen im Allgemeinen vorliegen, welche eine regelmäßigen Versorgung von Patientinnen und Patienten mit</p> |
|--|--|

| | |
|--|--|
| | <p>neuromuskulären Erkrankungen in den letzten 5 Kalenderjahren vor Behandlungsbeginn und 50 Behandlungsfällen innerhalb des letzten Jahres vor Behandlungsbeginn mit Onasemogene Apeparvovec voraussetzt. Diese Anforderung soll im Sinne der Patientensicherheit eine Gelegenheitsversorgung ausschließen und stellt zum einen sicher, dass die Behandlungseinrichtungen die Expertise für eine Differenzialdiagnostik zu anderen neuromuskulären Erkrankungen haben, aber auch Erfahrungen im Umgang mit Komplikationen und Hindernissen, denen die Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und deren Familien im Allgemeinen begegnen. Nur so kann eine umfassende multidisziplinäre Unterstützung gewährleistet werden, um Folgekomplikationen wie Wachstumseinschränkungen, Lungenerkrankungen, Skoliose und Gelenkkontrakturen bestmöglich zu begegnen. Diese allgemeinen Anforderungen sind essentiell, um die Anwendung von Onasemogene Apeparvovec in ein entsprechend qualitätsgesichertes Therapiekonzept einzubetten. Eine regelmäßige Behandlung von Fällen mit neuromuskulären Erkrankungen soll zudem sicherstellen, dass die Behandlungseinrichtung über Jahre die Erfahrung sammeln und Netzwerke zu anderen Fachdisziplinen aufbauen konnte. Neuromuskuläre Erkrankungen umfassen die Erkrankungen von Motoneuronen, ihrer peripheren Nervenfasern, Störungen der Signalübertragung an der neuromuskulären Synapse sowie Erkrankungen der Muskeln selbst und man geht von etwa 800 verschiedenen Formen von neuromuskulären Erkrankungen aus. Damit ist ein sehr breites Indikationsfeld von beispielsweise Polyneuropathien, Polyneuritiden, Myasthenia gravis, entzündlichen und degenerativen Myopathien und der spinalen Muskelatrophie umfasst. Die Mindestmenge von 50 Fällen/ Jahr orientiert sich an der Mindestmenge, die für eine Zertifizierung der Zentren als neuromuskuläres Zentrum nach den Gütekriterien der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke⁴ notwendig sind. In Deutschland sind in etwa 26 Zentren mit diesem Kriterium zertifiziert, die sich wie folgt in den Regionen aufteilen: siehe Abb. 1 Somit ist für dieses Kriterium eine hinreichende deutschlandweite Verteilung sichergestellt. Die Fallzahl von mindestens 50 Fällen innerhalb des letzten Kalenderjahres stellt derzeit den Versorgungsstandard dar. Diese Fallzahl (4,16 Fälle im Monat) bezieht alle in der Behandlungseinrichtung behandelte Fälle mit neuromuskulären Erkrankungen ein ungeachtet der Behandlung von Erwachsenen oder Kindern und Jugendlichen. Mit Blick auf die Seltenheit der SMA, der Komplexität des Erkrankungsbildes sowie der Anforderungen an die Differentialdiagnostik ist eine Konzentration auf besonders spezialisierte Behandlungseinrichtungen gerechtfertigt. Von den für die Bemessung der Fallzahl zugrundegelegten Zertifizierungskriterien und den damit derzeit die Versorgungsstruktur beeinflussenden Faktoren abzuweichen, würde dieses Ziel konterkarieren.</p> <p>Fallzahl SMA – Patientinnen und Patienten</p> <p>Um darüber hinaus auch eine qualitätsgesicherte Versorgung von Patientinnen und Patienten mit SMA über die spezifische Expertise in dieser Indikation in der Behandlungseinrichtung sicherzustellen, wurde eine Mindestbehandlungsfallzahl von 20 Kindern mit SMA in den letzten 3 Kalenderjahren vor Behandlungsbeginn festgelegt, davon mindestens 5 Patientinnen und Patienten im Alter von weniger als 1 Lebensjahr. Diese Fallzahl kann Patienten umfassen, die sowohl medikamentös als auch nicht</p> |
|--|--|

⁴ DGM-Gütesiegel für Neuromuskuläre Zentren (NMZ), online <https://www.dgm.org/medizin-forschung/neuromuskulaere-zentren-dgm/neuromuskulaere-zentren-dgm-guetesiegel>

medikamentös behandelt wurden. Die Behandlungseinrichtungen im Sinne von Abschnitt B sind nicht zwingend mit den Behandlungseinrichtungen im Sinne des Abschnittes C gleichzusetzen, die in der Regel die medikamentöse Therapie durchführen. Behandlungseinrichtungen im Sinne des Abschnittes B können, neben Krankenhäusern, auch spezialisierte ambulante Einrichtungen sein, wenn und soweit sie die entsprechenden Anforderungen zur Sicherstellung der qualitätsgesicherten Anwendung in §3 erfüllen. Die derzeitigen medikamentösen Therapien werden derzeit ausschließlich stationär angewendet, weshalb nicht vorausgesetzt werden kann, dass jede Behandlungseinrichtung im Sinne des Abschnittes B, die Anforderung an die Erfahrung mit der medikamentösen Therapie erfüllt.

Die Fallzahl von 20 Fällen von Kindern mit SMA in den letzten 3 Kalenderjahren vor Behandlungsbeginn orientiert sich an der im Konsensuspapier der deutschen Vertretung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) und der deutschen Behandlungszentren unter Mitwirkung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e.V. in Deutschland¹ vorgegebenen Fallzahl. Ausgehend von einer Gesamt - Patientenzahl von etwa 430 – 560 Kindern mit SMA Typ I oder II (70 - 120 Patienten mit 5q-SMA Typ 1, 360 - 440 Patienten 5q-SMA Typ 2 muss nachgewiesen werden, dass von den Behandlungseinrichtungen mit Schwerpunkt SMA eine Fallzahl erreicht wird, die einerseits eine Gelegenheitsversorgung ausschließt und zudem die spezifisch in dem Indikationsfeld geforderte Kompetenz durch aktuelle und regelmäßige Behandlung sicherstellt. Da die SMA Typ 1 Diagnose sehr früh gestellt wird und zukünftig durch die Einführung eines Neugeborenen Screenings die Diagnosestellung regelhaft im ersten Lebensjahr erfolgt, ist die ergänzende Anforderung von mindestens 5 Patientinnen und Patienten unter einem Lebensjahr unter den 20 behandelten Patientinnen und Patienten innerhalb von 3 Jahren (d.h. 1,6 Patienten /Jahr) gerechtfertigt. Die Erfahrungen mit Säuglingen ist insbesondere von Bedeutung, da zukünftig verstärkt auch präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit der molekulargenetischen Diagnosestellung SMA einer medikamentösen Behandlung zugeführt werden. Im ersten Lebensjahr ist die motorische Entwicklung eines Kindes von einer starken Dynamik geprägt. Das betrifft sowohl die Grobmotorik wie Körperkontrolle und Fortbewegung als auch die Feinmotorik wie Hand-Mund-Kontrolle und Geschicklichkeit. Zudem läuft diese Entwicklung von Kind zu Kind zeitlich unterschiedlich ab. In späteren Lebensjahren verläuft die motorische Entwicklung in der Regel langsamer und stabiler. Vor dem Hintergrund des heterogenen Bildes einer natürlichen Kindes-Entwicklung im Zusammenspiel mit dem heterogenen Symptombildes der SMA ist es essenziell, dass die behandelnden Fachärztinnen und Fachärzte ausreichend Erfahrung in dieser Altersgruppe haben, um frühzeitig atypische Verlaufsformen erkennen und eine zutreffende Prognoseeinschätzung abgeben zu können. Hinzu kommt, dass sich die Kinder in dem Alter nicht aktiv in die Behandlung einbringen können und die Krankheitsbeurteilung nur auf der Einschätzung der Ärztinnen und Ärzte und der Angehörigen basiert. Eine sehr frühe Einflussnahme auf den Krankheitsverlauf trägt maßgeblich zum Behandlungserfolg bei, jedoch ist eine kritische Folgenabschätzung, eine valide klinische Beurteilung des Krankheitsbildes und auch ein Erwartungsmanagement in Bezug auf den Therapieerfolg nur möglich, wenn ausreichend viele Patientinnen und Patienten in dieser Altersgruppe behandelt wurden.

Bislang ist anhand der Angaben aus dem SMArtCARE-Register davon auszugehen, dass etwa 10 – 15 Behandlungszentren bereits jetzt diese

Kriterien in Bezug auf die Mindestmenge an neuromuskulären Erkrankungen als auch in Bezug auf die Erfahrungen in der Behandlung der SMA erfüllen. Um hinreichend Kenntnis des Erkrankungsbildes, dessen Verlaufsprognose und deren Behandlungsoptionen in der klinischen Praxis, auch vor dem Hintergrund des heterogenen Symptombildes, zu erlangen, ist eine Mindestanzahl an behandelten Patientinnen und Patienten mit SMA erforderlich um eine adäquate Beratung und Behandlung für Patientinnen und Patienten mit SMA sicherzustellen. Durch die festgelegte Mindestmenge wird die Kompetenz in den Behandlungszentren gebündelt und schließt somit eine Gelegenheitsversorgung unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung und der Komplexität des Erkrankungsbildes aus. Die vorliegende Festsetzung der Mindestmengen über 3 Kalenderjahre vor Behandlungsbeginn gerechnet erlaubt zufällige Schwankung aus personellen oder organisatorischen Aspekten auszugleichen und verhindert zusätzlich, dass eine Behandlungseinrichtung durch eine medizinisch nicht begründete Mengenausweitung die Schwelle kurzfristig erreichen kann. Zudem sind in § 19 Absatz 2 Übergangsbestimmungen vorgesehen, die auch eine unterjährige Anrechnung ermöglichen.

Stand 5/2020(Io)

Abb. 1 aus DGM-Gütesiegel für Neuromuskuläre Zentren (NMZ)⁴

Zu § 4 Anforderungen an Diagnostik sowie Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen

Zu Absatz 1:

§ 4 beschreibt welche Maßnahmen durchgeführt werden sollen, damit zum einen die Mindest-Anwendungsvoraussetzungen für Onasemnogene Abspavovec erfüllt werden und zum anderen auch hinreichend Informationen vorliegen, um eine angemessene Beratung über Therapiealternativen zu ermöglichen.

Onasemnogene Apeparvovec ist indiziert zur Behandlung von:

- Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder
- Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens.

Neben der zwingenden Voraussetzung der Bestimmung der SMN1-Gen-Mutation, ist laut Zulassung für Zolgensma hingegen nur für einen Teil des Anwendungsgebietes zusätzlich die Genkopienzahl des SMN2-Gens zu bestimmen. Da die Genkopienzahl des SMN2-Gens jedoch auch relevante Anhaltspunkte über die Prognose mit Blick auf die Therapieentscheidung zu in Betracht kommenden Therapiealternativen der Patientinnen und Patienten liefert⁵, wird die umfassende molekulargenetische Diagnostik inklusive der Analyse der SMN2-Genkopienzahl vorliegend als eine Qualitätsanforderung definiert. Zur qualitätsgesicherten Anwendung von Onasemnogene Apeparvovec zählt die adäquate Beurteilung der für die Patientinnen und Patienten in Frage kommenden Therapiealternativen, welche maßgeblich auf einer qualitativ hochwertigen und validen Beurteilung der SMN1-Genmutation und der SMN2-Gen-Kopienzahl fußt.

Das Testergebnis darf zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns nicht älter als 12 Monate sein. Zum einen kann bei länger zurückliegenden Tests nicht in jedem Fall eine ausreichende Qualität der Testbedingungen nachvollzogen werden, da sich die Erkenntnisse zur Durchführung dieser Tests kontinuierlich weiterentwickeln und zum anderen ist eine Anwendung von Onasemnogene Apeparvovec in zeitlicher Nähe zur Diagnosestellung durchzuführen. Dies liegt darin begründet, dass aufgrund der Pathogenese der Erkrankung eine frühzeitige Therapie einen größtmöglichen Nutzen hat. Eine Anwendung von Onasemnogene Apeparvovec nach Verstreichen von über einem Jahr erfordert daher aus den genannten Gründen eine erneute Diagnosestellung.

Des Weiteren werden in Absatz 1 weitere relevante Kriterien, wie das Vorliegen eines Tests auf AAV9-Antikörper, Prüfung und ggf. Anpassung des Impfplans, die Beratung über saisonale RSV – Prophylaxe sowie der Ausschluss von Kontraindikationen aufgeführt. Die Benennung dieser Kriterien orientieren sich an den Empfehlungen des Konsensuspapiers von Ziegeler et al.¹ und an den Vorgaben der Fachinformation. Die weiteren Vorgaben der Fachinformation, wie z.B. Prüfung weiterer Laborparameter, bleiben unberührt.

| Position 1 | Position 2 |
|------------|---|
| - | Bezüglich des Vorliegens von AAV 9- Antikörpern wird in der Fachinformation von Onasemnogene Apeparvovec ausgeführt, dass es noch nicht bekannt ist, ob oder unter welchen Bedingungen Onasemnogene Apeparvovec sicher und wirksam verabreicht werden kann, wenn die Anti-AAV9-Antikörpertiter über 1:50 liegen. Deshalb wird für die Prüfung der Anwendungsvoraussetzungen geregelt, dass der Anti – AAV9 – Antikörpertiter nicht über 1:50 liegen soll. |

| Position 1 | Position 2 |
|------------|--|
| - | An die körperliche Untersuchung vor Gabe von Onasemnogene Apeparvovec werden besondere Anforderungen gestellt. Dies liegt darin begründet, dass für die Feststellung des Therapieerfolges und für eine objektive und systematische Verlaufskontrolle eine standardisierte Befundaufnahme vor der Therapie erfolgen soll, um Baselinewerte zu erheben. Zur Dokumentation der motorischen Funktionen werden für die SMA validierte Test-Verfahren eingesetzt. Dazu zählen beispielsweise motorische Funktionstests wie der CHOP-INTEND ⁶ oder der HFMSE, die je nach motorischen Fähigkeiten oder Kooperationsmöglichkeiten des |

⁵ Wirth B, Garbes L, Riessland M. How genetic modifiers influence the phenotype of spinal muscular atrophy and suggest future therapeutic approaches. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2013;23:330-8.

⁶ Children's Hospital of Philadelphia Infant *Test of Neuromuscular Disorders*

| | |
|--|---|
| | Patienten allein oder in Kombination durchgeführt werden. Es soll sich an den Empfehlungen der SMArtCARE – Initiative ⁷ orientiert werden, damit einrichtungsübergreifend vergleichbare Kriterien angewendet werden. |
|--|---|

Zu Absatz 2:

Die Labore haben sich an die Regelungen aus dem Gendiagnostikgesetz zu halten, wodurch sichergestellt werden soll, dass die Anforderungen an eine gute genetische Untersuchungspraxis erfüllt werden und dass die mit der Untersuchung menschlicher genetischer Eigenschaften verbundenen möglichen Gefahren und genetische Diskriminierung verhindert werden.

| Position 1 | Position 2 |
|------------|---|
| - | In Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass in Abhängigkeit von der Qualität der durchgeführten molekulargenetischen Tests unterschiedliche Testergebnisse resultierten ⁸ . Absatz 2 sieht daher vor, dass an die Feststellung der Genkopienzahl des SMN2 – Gens besondere Anforderungen gestellt werden, um valide Testergebnisse zu gewährleisten. In den Experteninterviews sowie in der wissenschaftlichen Literatur wird beschrieben, dass zur Bestimmung der SMN2-Genkopienzahl die MLPA –Analytik den Gold-Standard darstellt ⁹ . Aus den Expertengesprächen wurde zudem deutlich, dass die identische Durchführung der Testreihen, die identische Aufbereitung der Kontrollen und des Testmaterials nach etablierten Protokollen essenziell für die Qualität der Analytik ist. Die regelmäßige Teilnahme an internationalen Ringversuchen soll die externe Validität der in dem Labor durchgeführten Untersuchungen sicherstellen. Mit Blick auf die Seltenheit der Erkrankung ist eine Bündelung der Expertise des Labors erforderlich um durch eine ausreichende Testanzahl hinreichende Erfahrung zur Beurteilung der Testergebnisse zu gewährleisten und potentielle Testfehler auszuschließen. |

Zu Absatz 3:

Für den nach § 4 Absatz 1 vorgesehenen Test von AAV9-Antikörpern muss sichergestellt werden, dass zur entsprechenden Sicherung der Qualität der Testung nur solche Testverfahren zum Einsatz kommen, für die eine Validierung vorliegt.

Zu Absatz 4:

| Position 1 | Position 2 |
|------------|---|
| - | Die SMA ist gekennzeichnet durch Einschränkungen in den motorischen Funktionen. In Abhängigkeit von Alter und Entwicklungsstand der Patientinnen und Patienten sowie Schwere der Erkrankung können die motorischen Symptome sehr unterschiedlich ausgeprägt sein. Eine Fremd-Beurteilung des Funktionsstatus durch eine Standardisierung mittels validierter motorischer Funktionsdiagnostik (wie z.B. CHOP INTEND) soll einrichtungs- und patientenübergreifend gewährleisten, dass die motorischen Funktionen der unterschiedlichen Patientinnen und Patienten und Veränderungen im Krankheitsverlauf mit gleichen Maßstäben gemessen und beurteilt werden können. Da bei der |

⁷ Das SMArtCARE – Projekt ist ein krankheitsspezifisches Register zur Erfassung von Real-World-Daten aus der Verlaufsbeobachtung von Patienten mit Spinaler Muskelatrophie.

⁸ David Christof Schorling, Jutta Becker, Astrid Pechmann, et al. Discrepancy in redetermination of SMN2 copy numbers in children with SMA; Neurology published online June 24, 2019

⁹ K. Vill et al. / One Year of Newborn Screening for SMA – Results of a German Pilot Project; Journal of Neuromuscular Diseases 6, 2019

| | |
|--|--|
| | <p>Durchführung der Tests stets ein Beurteilungsspielraum zu berücksichtigen ist, ist es erforderlich das Ausmaß der Variabilität möglichst gering zu halten. Eine zweijährige Erfahrung der eingebundenen Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten in der Diagnostik und Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen soll sicherstellen, dass ein breites Spektrum an Funktionseinschränkungen in unterschiedlichen Ausprägungen bekannt ist. Darüber hinaus ist Expertise in der Anwendung der Tests erforderlich, um diese gleichförmig beurteilen zu können. Diese Expertise kann durch praktische Erfahrung im Rahmen von klinischen Studien, Dokumentation der Durchführung der Test bei mind. 5 Patienten unabhängig von der Art der neuromuskulären Erkrankung und nachgewiesene Teilnahme an Kursen zu motorischen Funktionstests erlangt werden. Dies gewährleistet eine annähernde Vergleichbarkeit der Bewertung der motorischen Funktionen zur Beurteilung des Krankheitsstatus, -fortschrittes und des Therapieerfolges. Die Verwendung der gleichen Tests nach den Vorgaben des SMARtCARE - Registers durch erfahrenen Physiotherapeutinnen und – therapeuten verbessert die Qualität der Behandlung, da bei dieser vulnerablen Patientengruppe und besonderen Krankheitsverläufe eine adäquate Verlaufskontrolle und gleichförmige Befunderhebung erforderlich ist.</p> |
|--|--|

| | |
|------------|---|
| Position 1 | Position 2 |
| - | <p>Zu § 5 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation:</p> <p>Mit der in § 5 genannten Anforderungen zur Vorhaltung von Aufnahmekapazitäten wird sichergestellt, dass bei Verdachtsdiagnose eine nähere Abklärung zeitnah erfolgen kann. Dies ist notwendig, da die SMA mit einem fortschreitenden Untergang von motorischen Nervenzellen und damit unmittelbar mit einem Abbau der Muskulatur verbunden ist¹⁰. Je nach Schwere der Erkrankung kann eine Verzögerung der Therapie zu einem irreversiblen Verlust an motorischen Funktionen führen. Die Behandlungszentren sollen Kapazitäten vorhalten, die es ermöglichen, bei Überweisung einer Patientin/ eines Patienten von anderen Ärztinnen und Ärzten, eine Vorstellung innerhalb von 3 Werktagen anbieten zu können. Die Terminvergabe für Patientinnen und Patienten, die nicht aufgrund einer Überweisung um Vorstellung in dem Behandlungszentrum bitten, bleiben von den Regelungen unberührt.</p> |

| | |
|------------|---|
| Position 1 | Position 2 |
| - | <p>Zu Abschnitt C - Anforderungen zur Anwendung von Onasemnogene Apeparvovec:</p> <p>Die in diesem Abschnitt getroffenen Regelungen beziehen sich auf Behandlungseinrichtungen, in die die Patientinnen und Patienten mit Blick auf die beabsichtigte Durchführung einer medikamentösen Therapie mit Onasemnogene Apeparvovec eingewiesen werden. Der G-BA geht insoweit davon aus, dass die medikamentöse Therapie mit Onasemnogene Apeparvovec vornehmlich in zugelassenen und nach dieser Richtlinie qualifizierten Krankenhäusern nach § 108 SGB V erfolgt. Leistungsberechtigt sind allerdings grundsätzlich alle Leistungserbringer,</p> |

¹⁰ IQWiG, Abschlussbericht [S18-02] Neugeborenencreening auf Spinale Muskelatrophie (SMA) Online, zuletzt abgerufen 17.07. 2020 <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/s-projekte/s18-02-neugeborenencreening-auf-spinale-muskelatrophie-sma.10782.html>

| | |
|--|---|
| | wenn und soweit sie die entsprechenden Anforderungen zur Sicherstellung der qualitätsgesicherten Anwendung zur medikamentösen Therapie mit Onasemnogene Abeparvovec erfüllen. |
|--|---|

Zu § 6 Personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche Personal:

Zu Absatz 1:

Es werden Strukturanforderungen im Hinblick auf personelle und fachliche Anforderungen an die ärztliche für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Onasemnogene-Abeparvovec verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung geregelt. Die Versorgung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit SMA setzt den Facharztstandard der Fachdisziplin für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie voraus. Diese Fachärztinnen und Fachärzte qualifizieren sich aufgrund der Inhalte der Spezialisierung gemäß (Muster-)Weiterbildungsordnung¹¹ für die Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit SMA. Darüber hinaus sind im Kontext der hochvulnerablen Patientengruppe und der besonderen Folgenabschätzung einer medikamentösen Therapie mit Onasemnogene-Abeparvovec für den Krankheitsverlauf umfangreiche Kenntnisse und Erfahrungen in der Behandlung und Diagnostik von Patientinnen und Patienten mit SMA und neuromuskulären Erkrankungen notwendig. Vor diesem Hintergrund wird es als erforderlich angesehen, dass die ärztliche Leitung und ihre Stellvertretung eine bezogen auf Vollzeitäquivalente mindestens zweijährige einschlägige Berufserfahrung in einer Behandlungseinrichtung verfügt, die die unter § 9 genannten Vorgaben erfüllt. Der Begriff einschlägig soll sicherstellen, dass die Berufserfahrung im Zusammenhang mit der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen in einer entsprechenden Behandlungseinrichtung gesammelt wurde. Der Begriff der ärztlich verantwortlichen Leitung und deren Stellvertretung stellt dabei auf die ärztliche verantwortliche Leitung zur Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Therapie mit Onasemnogene Abeparvovec ab, unabhängig davon auf welcher Station sich die Patientin oder der Patient befindet. Die Verantwortlichkeit von Leitung und Stellvertretung lässt sich anhand der Entscheidungsbefugnisse, auch auf Grundlage von Organisations- und Dienstplänen der Behandlungseinrichtung, abbilden.

Zu Absatz 2:

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der bislang wenig vorliegenden Erfahrungen mit der Therapie und potentiell akut auftretenden Nebenwirkungen, wie eine akute schwerwiegende Leberschädigung, sowie der im Rahmen der SMA auftretenden schweren neurologischen Symptome, muss für die stationäre Behandlung der Patientinnen und Patienten während werktäglicher Dienstzeit eine jederzeitige Behandlungsmöglichkeit entsprechend des jeweiligen Facharztstandards gesichert sein, welche mit der engmaschigen Überwachung der Patientinnen und Patienten korrespondiert. Außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten kann dies innerhalb einer Rufbereitschaft erfolgen, wonach das jeweilige ärztliche Personal nach Maßgabe des § 2 Absatz 4 Satz 4 auf Abruf innerhalb von maximal 30 Minuten am Patienten verfügbar sein muss.

Zu Absatz 3:

Bei Onasemnogene Abeparvovec handelt es sich um einen neuartigen Therapieansatz, zu dem derzeit noch wenig Erfahrungen vorliegen. Es ist deshalb erforderlich, das ärztliche Personal zu sensibilisieren und auf bekannte, insbesondere aber auch auf mögliche unbekanntere unerwünschte Ereignisse ein besonderes Augenmerk zu legen. Zudem kommt es zu einer Freisetzung (Shedding) von Onasemnogene Abeparvovec, sodass alle Beteiligten mit den Anweisungen zum richtigen Umgang mit dem Stuhl des Patienten vertraut gemacht werden müssen. Dies kann durch eine durch die Behandlungseinrichtung selbst durchgeführte Schulung auf Grundlage des vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellten Informationsmaterial oder anhand der in der Fachinformation dargelegten Informationen erfolgen. Hierdurch kann zudem sichergestellt werden, dass das ärztliche Personal auf die im

¹¹ <https://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/aus-weiter-fortbildung/weiterbildung/muster-weiterbildungsordnung/>

Zusammenhang mit dieser Therapie stehenden schwerwiegenden Nebenwirkungen vorbereitet ist, dass Nebenwirkungen in ausreichendem und angemessenem Umfang gemeldet werden, dass alle relevanten Informationen für Patienten bereitgestellt werden können und dass alle Anweisungen zum Umgang mit dem Arzneimittel bekannt sind.

Zu Absatz 4:

In Absatz 4 wird die Verfügbarkeit von weiteren Fachdisziplinen geregelt. Vor Therapieentscheidung muss der Gesamtzustand der Patienten und Patientinnen unter Einbeziehung der kardiologischen und pneumologischen Befunde erfolgen. (Vergleiche auch Ausführungen zu §10). Die geforderte Einbeziehung der genannten Fachdisziplinen (pädiatrische Kardiologie; pädiatrische Pneumologie) in die Therapieentscheidung macht es erforderlich, dass die genannten Fachdisziplinen vorgehalten werden. Nach der Infusion von Onasemnogen Apeparvovec wurden Erhöhungen der kardialen Troponin-I-Spiegel beobachtet. Erhöhte Troponin-I-Spiegel können auf eine mögliche Schädigung des Myokardgewebes hinweisen. Aufgrund dessen ist es erforderlich, dass die pädiatrische Kardiologie verfügbar ist, um mögliche kardiale Vorschädigungen abzuklären und potentielle Troponin-I-Spiegelerhöhungen beurteilen zu können. Die Verfügbarkeit der Laboratoriumsmedizin ist erforderlich, um die im Rahmen der Behandlung erforderliche Überwachung der Blutwerte, wie der o.g. Troponin-I Spiegel, Leberwerte oder die Thrombozytenzahl zu gewährleisten. Da die SMA – Grunderkrankung mit einem Untergang der Motoneuronen einhergeht, kann insbesondere die Schwächung der Atemmuskulatur zu einem kritischen Gesundheitszustand führen, weshalb die Verfügbarkeit der pädiatrischen Pneumologie erforderlich ist, um die Lungenfunktion zu beurteilen.

Da die Patienten sich womöglich in einem kritischen Zustand befinden, sollten die Untersuchungen und Behandlungen durch andere Fachdisziplinen möglichst ohne Transport erfolgen. Eine schnelle und sachgerechte Versorgung des Patienten kann hierbei auch durch Kooperationen nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 gewährleistet sein. Über die zeitlichen Vorgaben nach Absatz 4 hinaus werden in § 11 Absatz 2 bei intensivpflichtigen Patienten darüberhinausgehende räumliche Vorgaben zum Vorhandensein bestimmter Ausstattung getroffen.

Zu Absatz 5:

Im Rahmen der Behandlung mit Onasemnogene Apeparvovec können sich auch Nebenwirkungen mit unspezifischen Symptomen manifestieren. Sollte aufgrund einer Verschlechterung der Symptomatik oder aufgrund von Nebenwirkungen eine Verlegung auf die pädiatrische Intensivstation notwendig werden, ist daher eine rasche Einleitung der erforderlichen Maßnahmen für die Patientensicherheit zu gewährleisten. Da die auf der pädiatrischen Intensivstation tätigen Ärztinnen und Ärzte nicht notwendigerweise die Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen oder mit Onasemnogene Apeparvovec aufweisen, ist ein Austausch zwischen den auf Intensivstation und den für die Behandlung verantwortlichen Ärztinnen und Ärzten erforderlich. Dies wird sichergestellt durch die tägliche Visite eines Facharztes bzw. einer Fachärztin der in Absatz 2 genannten Disziplin. Mit diesem bzw. dieser ist das Behandlungskonzept zu besprechen. Dieses Behandlungskonzept und die Visite sind in der Patientenakte zu dokumentieren.

Zu § 7 Personelle und fachliche Anforderungen an das nicht-ärztliche Personal:

Zu Absatz 1:

Vor dem Hintergrund der besonderen Anforderungen in der pädiatrischen Pflege müssen Pflegefachkräfte, welche in Leitungs- oder Stellvertretungsfunktion in die Behandlung mit Onasemnogen Apeparvovec eingebunden sind, die Berufsbezeichnung Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger/in führen.

Hiervon umfasst sind Personen, die die Berufsbezeichnung Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger/in nach dem Krankenpflegegesetz führen. Der Gemeinsame Bundesausschuss berät derzeit zur inhaltlichen Vergleichbarkeit der Berufsbezeichnungen nach dem Pflegeberufgesetz mit den bisherigen Berufsbezeichnungen nach dem Krankenpflegegesetz. Insoweit sollen zeitnah Anpassungen an das Pflegeberufgesetz erfolgen.

Dieses vorübergehende Vorgehen ist vor dem Hintergrund der umfassenden praktischen Ausbildungserfahrung von Gesundheits- und KinderkrankenpflegerInnen nach dem Krankenpflegegesetz, welches gemäß Anlage 1 KrPflAPrV 700 bis 1200 Stunden in der pädiatrischen Pflege umfasst, sowie aufgrund bestehender Übergangsbestimmungen sachlich gerechtfertigt.

Zu Absatz 2:

Für die Behandlungsqualität ist es ebenso von Relevanz, dass innerhalb jeder Schicht ausreichende Qualifikation in der pädiatrischen Pflege vorhanden ist.

Vor dem Hintergrund der Besonderheiten in der pädiatrischen Pflege bei der Behandlung mit Onasemnogen Apeparvovec muss die entsprechende Schichtleitung die Berufsbezeichnung Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger/in (nach dem KrPflG) führen.

Zu Absatz 3:

Im Rahmen des Nachweisverfahrens lässt sich das einer Station zugeordnete Personal sowie seine Leitungsstruktur den Organisations- und Dienstplänen der Behandlungseinrichtung entnehmen.

Zu Absatz 4:

| Position 1 | Position 2 |
|---|---------------------|
| Bei der SMA handelt es sich um eine vorrangig den Bewegungsapparat betreffende Erkrankung. Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten müssen, um eine angemessene, altersgerechte und symptomorientierte Behandlungsstrategie zu wählen und um eine valide physiotherapeutische Befunderhebung durchzuführen, Erfahrungen in der Behandlung und Befunderhebung von Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen verfügen. Die Heterogenität des Symptombildes und die unterschiedlichen Therapiestrategien in der physikalischen Therapie verschiedener neuromuskulärer Erkrankungen, können sich erst über einen bestimmten Erfahrungszeitraum darstellen und praktizieren lassen, weshalb ein Erfahrungszeitraum von 2 Jahren vor Beginn der Behandlung als angemessen erachtet wird. | Siehe § 4 Absatz 4. |

Zudem sind im stationären Bereich Risiken, welche mit einer Immobilität einhergehen (z.B. Infektionen, Thrombosen, Muskelatrophien und Kontraktionen des Bewegungsapparates), zu vermeiden, weshalb eine entsprechende physiotherapeutische Behandlung werktätlich gewährleistet sein muss.

Zu Absatz 5:

Vor dem Hintergrund der psychischen und sozialen Belastung, welche die Behandlung für die Patientin bzw. den Patienten und der Erziehungsberechtigten bedeutet, soll ein Sozialdienst sowie eine psychosoziale Betreuung bei Bedarf, mindestens aber 1 x die Woche verfügbar sein.

Die Einbindung kann durch Kooperationen (vgl. § 2 Absatz 2) erfüllt werden.

Zu § 8 Anforderungen an die Zusammenarbeit des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals:

Um den Austausch zwischen ärztlichem und nicht-ärztlichem Personal sicherzustellen, sollen werktätlich Besprechungen mit dem genannten Personal stattfinden.

Vor dem Hintergrund eines interdisziplinären Behandlungskonzeptes und der vulnerablen Patientengruppe sollen,

| | |
|--|--|
| Position 1 sofern angezeigt, auch andere in § 6 Absatz 4 genannte | Position 2 auch Physiotherapeuten und –therapeutinnen und das Pflegepersonal gemäß § 7 Absatz 2 (Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger/in (nach dem KrPflG) und sofern angezeigt, auch andere in § 6 Absatz 4 |
|--|--|

| | |
|---|--|
| <p>Bereiche sowie Physiotherapeuten und -therapeutinnen an diesen Teambesprechungen teilnehmen.</p> | <p>genannte Bereiche an diesen Besprechungen teilnehmen. Da bei der SMA insbesondere der Bewegungsapparat von der Erkrankung betroffen ist, ist die Hinzuziehung der Physiotherapeuten zu Beurteilung des Krankheitsstatus von Bedeutung. Das Pflegepersonal hat in der Regel über den Tag verteilt, und nicht nur punktuell, eine Übersicht über das Befinden der Patientin/ des Patienten und soll bei der Besprechung diese Beobachtungen teilen.</p> |
|---|--|

Wie diese Besprechungen durchgeführt werden, bleibt der Organisation des Krankenhauses überlassen. Diese Besprechungen sind auch nicht in den üblicherweise organisierten Teambesprechungen zu integrieren sondern dienen einem patientenorientierten Austausch zwischen ärztlichem und nicht-ärztlichem Personal. Die an der Besprechung teilnehmenden Personen sind z.B. auf einer Anwesenheitsliste zu dokumentieren. Der klinische Zustand der Patientin/des Patienten sowie das abgesprochene therapeutische Vorgehen sind in der jeweiligen Patientenakte zu dokumentieren.

Zu § 9 Anforderungen an die Erfahrung in der Behandlungseinrichtung:

| Position 1 | Position 2 |
|--|--|
| <p>In § 9 werden die fachlichen und personellen Anforderungen festgelegt, die von der Behandlungseinrichtung im Sinne des Abschnitts C erfüllt werden müssen, um ein gesichertes Verfahren zur Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen für eine Therapie mit Onasemnogene Apeparvovec durchzuführen.</p> <p>Anforderung Neuropädiatrie</p> <p>Die SMA ist gekennzeichnet durch Muskelschwäche und -atrophie infolge fortschreitender Degeneration und irreversiblen Verlust der Motoneuronen und der Hirnstammkerne, was mit einem potenziell großen Spektrum an klinischer Symptomatik und heterogener Verlaufsdynamik verbunden ist. Die Symptome können von einer ausgeprägten Bewegungsunfähigkeit, mit Schluck- und Ateminsuffizienz und dem Nicht- Erreichen bzw. Verlust motorischer Meilensteine bis zu leichter Symptomatik wie Muskelzuckungen reichen. Der Symptombeginn bei der SMA reicht von vor der Geburt bis ins Erwachsenenalter. Der vorliegende Beschluss bezieht sich jedoch vorwiegend auf die Altersgruppe der Neugeborenen, Säuglinge und Kleinkinder, da diese Altersgruppe die Hauptzielgruppe für die Anwendung von Onasemnogene Apeparvovec ist. Aufgrund der Vielfältigkeit des Symptombildes, der Komplexität der Diagnosestellung und der spezifischen Altersgruppe ist für die Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen zwingend die Facharztgruppe der Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie vorgesehen.</p> <p>Fallzahl: neuromuskuläre Erkrankungen</p> <p>Zudem soll in der Behandlungseinrichtung die</p> | <p>Die Erfahrungswerte, die in einer Behandlungseinrichtung im Sinne von Absatz C vorliegen müssen, sind vergleichbar mit denjenigen, die in einer Behandlungseinrichtung im Sinne von Absatz B vorliegen. Insoweit wird auf die betreffenden Ausführungen unter § 3 verwiesen. Darüber hinaus sind Erfahrungen in der medikamentösen Therapie erforderlich. Derzeit werden alle verfügbaren Behandlungsoptionen stationär angewendet. Um über mögliche Behandlungsalternativen beraten zu können und diese in die Therapieentscheidung mit einzubeziehen, ist es notwendig über praktische Expertise bei diesen Therapieoptionen zu verfügen, um deren potentiellen Nutzen und Schaden für die vorliegende Krankheitssituation für den Patienten abzuwägen. Es liegt ein Expertenkonsens über die notwendigen Behandlungszahlen, nämlich spezifische Erfahrung mit der medikamentösen Therapie der SMA, dokumentiert durch den Einsatz einer medikamentösen Therapie zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie bei ≥ 15 Fällen innerhalb von 3 Kalenderjahren vor dem Behandlungsbeginn, davon müssen mindestens 5 Patientinnen und Patienten im ersten Lebensjahr mit der Therapie begonnen haben, vor¹. Es wird davon ausgegangen, dass etwa 10 Behandlungszentren in Deutschland diese Bedingungen derzeit erfüllen.</p> |

Erfahrung in der Behandlung von neuromuskulären Erkrankungen im Allgemeinen vorliegen, welche eine regelmäßigen Versorgung von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen in den letzten 5 Kalenderjahren vor Behandlungsbeginn und 50 Behandlungsfällen innerhalb des letzten Kalenderjahres vor Behandlungsbeginn mit Onasemnogene Apeparvovec voraussetzt. Diese Anforderung soll im Sinne der Patientensicherheit eine Gelegenheitsversorgung ausschließen und stellt zum einen sicher, dass die Behandlungseinrichtungen die Expertise für eine Differenzialdiagnostik zu anderen neuromuskulären Erkrankungen haben, aber auch Erfahrungen im Umgang mit Komplikationen und Hindernissen, denen die Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und deren Familien im Allgemeinen begegnen. Nur so kann eine umfassende multidisziplinäre Unterstützung gewährleistet werden, um Folgekomplikationen wie Wachstumseinschränkungen, Lungenerkrankungen, Skoliose und Gelenkkontrakturen bestmöglich zu begegnen. Diese allgemeinen Anforderungen sind essentiell, um die Anwendung von Onasemnogene Apeparvovec in ein entsprechend qualitätsgesichertes Therapiekonzept einzubetten. Eine regelmäßige Behandlung von Fällen mit neuromuskulären Erkrankungen soll zudem sicherstellen, dass die Behandlungseinrichtung über Jahre die Erfahrung sammeln und Netzwerke zu anderen Fachdisziplinen aufbauen konnte. Neuromuskuläre Erkrankungen umfassen die Erkrankungen von Motoneuronen, ihrer peripheren Nervenfasern, Störungen der Signalübertragung an der neuromuskulären Synapse sowie Erkrankungen der Muskeln selbst und man geht von etwa 800 verschiedenen Formen von neuromuskulären Erkrankungen aus. Damit ist ein sehr breites Indikationsfeld von beispielsweise Polyneuropathien, Polyneuritiden, Myasthenia gravis, entzündlichen und degenerativen Myopathien und der spinalen Muskelatrophie umfasst. Die Mindestmenge von 50 Fällen/ Jahr orientiert sich an der Mindestmenge, die für eine Zertifizierung der Zentren als neuromuskuläres Zentrum nach den Gütekriterien der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke notwendig sind. In Deutschland sind in etwa 26 Zentren mit diesem Kriterium zertifiziert, die sich wie folgt in den Regionen aufteilen: siehe Abb. 1. Somit ist für dieses Kriterium eine hinreichende deutschlandweite Verteilung sichergestellt. Die Fallzahl von mindestens 50 Fällen innerhalb des letzten Kalenderjahres stellt derzeit den Versorgungsstandard dar. Diese Fallzahl (4,16 Fälle

Diese Einschränkung ist verbunden mit Qualitätssteigerung in Bezug auf die medikamentöse Behandlung von Patientinnen und Patienten mit SMA aufgrund der Bündelung der Erfahrung mit Diagnose und Therapie in dieser Indikation. Vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung und des ggf. rasch progredienten Krankheitsverlaufes, der mit schwersten Behinderungen einhergehen kann, ist die Bündelung der Expertise in qualifizierten Behandlungseinrichtungen gerechtfertigt (Vergleiche insoweit auch Ausführungen zu § 3). Unabhängig davon geht der G-BA aber auch davon aus, dass mit dieser Anforderung keine Einschränkung der potentiellen Leistungserbringer gemessen am Status Quo der Versorgungslage verbunden ist. Die derzeitige Versorgungslage ist durch die Angaben im Beschluss abgebildet und stellt auf den derzeitigen Stand der Behandlungssituationen für SMA Patienten ab, dass diese vorrangig in den Behandlungseinrichtungen medikamentös therapiert werden, die diese Kriterien bereits erfüllen.

im Monat) bezieht alle in der Behandlungseinrichtung behandelte Fälle mit neuromuskulären Erkrankungen ein ungeachtet der Behandlung von Erwachsenen oder Kindern und Jugendlichen. Mit Blick auf die Seltenheit der SMA, der Komplexität des Erkrankungsbildes sowie der Anforderungen an die Differentialdiagnostik ist eine Konzentration auf besonders spezialisierte Behandlungseinrichtungen gerechtfertigt. Von den für die Bemessung der Fallzahl zugrundegelegten Zertifizierungskriterien und den damit derzeit die Versorgungsstruktur beeinflussenden Faktoren abzuweichen, würde dieses Ziel konterkarieren.

Fallzahl SMA

Um darüber hinaus auch eine qualitätsgesicherte Versorgung von Patientinnen und Patienten mit SMA über die spezifische Expertise in dieser Indikation in der Behandlungseinrichtung sicherzustellen, wurde eine Mindestbehandlungsfallzahl von 20 Kindern mit SMA in den letzten 3 Kalenderjahren vor Behandlungsbeginn festgelegt, davon mindestens 5 Patientinnen und Patienten im Alter von weniger als 1 Lebensjahr. Diese Fallzahl kann Patienten umfassen, die sowohl medikamentös als auch nicht medikamentös behandelt wurden.

Die Fallzahl von 20 Fällen von Kindern mit SMA in den letzten 3 Kalenderjahren vor Behandlungsbeginn orientiert sich an der im Konsensuspapier der deutschen Vertretung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) und der deutschen Behandlungszentren unter Mitwirkung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e.V. in Deutschland¹ vorgegebenen Fallzahl. Ausgehend von einer Gesamt - Patientenzahl von etwa 430 – 560 Kindern mit SMA Typ I oder II (70 - 120 Patienten mit 5q-SMA Typ 1, 360 - 440 Patienten 5q-SMA Typ 2 muss nachgewiesen werden, dass von den Behandlungseinrichtungen mit Schwerpunkt SMA eine Fallzahl erreicht wird, die einerseits eine Gelegenheitsversorgung ausschließt und zudem die spezifisch in dem Indikationsfeld geforderte Kompetenz durch aktuelle und regelmäßige Behandlung sicherstellt. Da die SMA Typ 1 Diagnose sehr früh gestellt wird und zukünftig durch die Einführung eines Neugeborenen Screenings die Diagnosestellung regelhaft im ersten Lebensjahr erfolgt, ist die ergänzende Anforderung von mindestens 5 Patientinnen und Patienten unter einem Lebensjahr unter den 20 behandelten Patientinnen und Patienten innerhalb von 3 Jahren (d.h. 1,6 Patienten /Jahr) gerechtfertigt. Die Erfahrungen mit Säuglingen ist insbesondere von Bedeutung, da

zukünftig verstärkt auch präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit der molekulargenetischen Diagnosestellung SMA einer medikamentösen Behandlung zugeführt werden. Im ersten Lebensjahr ist die motorische Entwicklung eines Kindes von einer starken Dynamik geprägt. Das betrifft sowohl die Grobmotorik wie Körperkontrolle und Fortbewegung als auch die Feinmotorik wie Hand-Mund-Kontrolle und Geschicklichkeit. Zudem läuft diese Entwicklung von Kind zu Kind zeitlich unterschiedlich ab. In späteren Lebensjahren verläuft die motorische Entwicklung in der Regel langsamer und stabiler. Vor dem Hintergrund des heterogenen Bildes einer natürlichen Kindes-Entwicklung im Zusammenspiel mit dem heterogenen Symptombildes der SMA ist es essenziell, dass in der Behandlungseinrichtung ausreichend Erfahrung in dieser Altersgruppe vorliegt, um frühzeitig atypische Verlaufsformen erkennen und eine zutreffende Prognoseeinschätzung abgeben zu können.

Erfahrung in medikamentöser Therapie

Darüber hinaus sind Erfahrungen in der medikamentösen Therapie erforderlich. Derzeit werden alle verfügbaren Behandlungsoptionen stationär angewendet. Um über mögliche Behandlungsalternativen beraten zu können und diese in die Therapieentscheidung mit einzubeziehen, ist es notwendig über praktische Expertise bei diesen Therapieoptionen zu verfügen, um deren potentiellen Nutzen und Schaden für die vorliegende Krankheitssituation für den Patienten abzuwägen.

Eine sehr frühe Einflussnahme auf den Krankheitsverlauf trägt maßgeblich zum Behandlungserfolg bei, jedoch ist eine kritische Folgenabschätzung, eine valide klinische Beurteilung des Krankheitsbildes und auch ein Erwartungsmanagement in Bezug auf den Therapieerfolg nur möglich, wenn ausreichend viele Patientinnen und Patienten in dieser Altersgruppe behandelt wurden. Die derzeitige Versorgungslage ist durch die Angaben im Beschluss abgebildet und stellt auf den derzeitigen Stand der Behandlungssituationen für SMA Patienten ab, dass diese vorrangig in den Behandlungseinrichtungen medikamentös therapiert werden, die diese Kriterien bereits erfüllen.

Bislang ist anhand der Angaben aus dem SMArtCARE-Register davon auszugehen, dass etwa 10 – 15 Behandlungszentren bereits jetzt diese Kriterien in Bezug auf die Mindestmenge an neuromuskulären Erkrankungen als auch in Bezug auf die Erfahrungen in der Behandlung der SMA erfüllen. Um hinreichend Kenntnis des Krankungsbildes, dessen Verlaufsprognose und

| | |
|--|--|
| <p>deren Behandlungsoptionen in der klinischen Praxis, auch vor dem Hintergrund des heterogenen Symptombildes, zu erlangen, ist eine Mindestanzahl an behandelten Patientinnen und Patienten mit SMA erforderlich um eine adäquate Beratung und Behandlung für Patientinnen und Patienten mit SMA sicherzustellen.</p> <p>Durch die festgelegte Mindestmenge wird die Kompetenz in den Behandlungszentren gebündelt und schließt somit eine Gelegenheitsversorgung unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung und der Komplexität des Erkrankungsbildes aus.</p> <p>Die vorliegende Festsetzung der Mindestmengen über 3 Kalenderjahre vor Behandlungsbeginn gerechnet erlaubt zufällige Schwankung aus personellen oder organisatorischen Aspekten auszugleichen und verhindert zusätzlich, dass eine Behandlungseinrichtung durch eine medizinisch nicht begründete Mengenausweitung die Schwelle kurzfristig erreichen kann. Zudem sind in § 19 Absatz 2 Übergangsbestimmungen vorgesehen, die auch eine unterjährige Anrechnung ermöglichen.</p> | |
|--|--|

Zu §10 Anforderungen an Therapieentscheidung:

Zu Absatz 1:

Es ist sicherzustellen, dass alle Anwendungsvoraussetzungen vorliegen.

| Position 1 | Position 2 |
|------------|---|
| - | Sofern die Anwendungsvoraussetzungen nicht bereits in der Behandlungseinrichtung im Sinne des Abschnitts B vollumfänglich geprüft wurden, ist dieses nachzuholen. |

Zu Absatz 2:

Für den Therapieerfolg entscheidend ist, dass nur geeignete Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Diagnostik und ihres Erkrankungszustandes für die Therapie mit Onasemnogene Apeparovec ausgewählt werden. Ärztinnen und Ärzte, die die finale Therapieentscheidung auch mit Blick auf unklare Langzeiterfahrung treffen und in diesem Zusammenhang die Beratung zu Behandlungsoptionen gegenüber der Patientin bzw. dem Patienten verantworten, müssen daher Fachärztinnen und Fachärzte für Neuropädiatrie sein und um eine mindestens zweijährige einschlägige Berufserfahrung im Sinne des § 6 Abs. 1 Satz 2 verfügen. Um die unter § 6 Absatz 4 beschriebenen Komplikationen durch potentielle Nebenwirkungen bei einer Behandlung mit Onasemnogene Apeparovec oder aufgrund des Krankheitsfortschrittes der SMA hinreichend zu berücksichtigen, sollen die Befunde der entsprechenden Ärztinnen und Ärzte der pädiatrischen Kardiologie und Pneumologie in die Therapieentscheidung mit einbezogen werden. Zum Nachweis sind das Datum, Name des Facharztes oder der Fachärztin und das Beratungsergebnis in der Patientenakte zu dokumentieren. Der Entscheidungsprozess ist nachvollziehbar herzuleiten. Darüber hinaus sollen bei der Therapieentscheidung die Hinweise aus der Fachinformation zu Patientengruppen, zu denen nur limitierte Evidenz vorliegt, im Besonderen im Entscheidungsprozess Berücksichtigung finden, welche entsprechend in der Patientenakte zu begründen und zu dokumentieren sind.

Zu § 11 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation:

Zu Absatz 1:

Vor dem Hintergrund, dass derzeit nur limitierte Erfahrungen mit dem Therapieprinzip bei der Behandlung der SMA vorliegen und unbekannte Nebenwirkungen und Komplikationen auftreten können, ist es erforderlich, den Behandlungsprozess strukturiert und für etwaige Komplikationen,

| Position 1 | Position 2 |
|------------|--|
| | insbesondere für die, die bereits durch die Fachinformation bekannt sind (insbesondere Leberfunktionsstörungen, Thrombozytopenien und erhöhte Troponin I- Spiegel, Überwachung der Laborparameter während der Corticosteroidtherapie), insbesondere Leberfunktionsstörungen, Thrombozytopenien und erhöhte Troponin I- Spiegel, Überwachung der Laborparameter während der Corticosteroidtherapie. |

vorbereitet zu organisieren. Dies dient der Entwicklung von Routinen trotz des verhältnismäßig seltenen Krankheitsbildes wie auch der Förderung der Prozessqualität durch Reaktionsweisen auf vorhersehbare Komplikationen und Herausforderungen im Behandlungsablauf. Es sind Standard Operating Procedures (SOP) zu entwickeln, welche die Erkennung und Behandlung dieser Komplikationen sowie das Vorgehen zur Verlegung des Patienten auf die Intensivstation festlegen. Diese sind einzuhalten und müssen im Rahmen des Nachweisverfahrens stets vorgelegt werden. Bei der Entwicklung der SOP sollten die Konsensus-Empfehlungen aus den Handlungsleitfäden zur Anwendung von Onasemnogene Abeparvovec berücksichtigt werden.^{1;2}

Zu Absatz 2:

| Position 1 | Position 2 |
|--|--|
| <p>Da im Falle eines Auftretens von akuten spezifischen Nebenwirkungen oder Symptomen, die im Zusammenhang mit der SMA stehen, beispielsweise Atemversagen, ein Zugang zur Intensivstation notwendig ist, müssen sich die Räumlichkeiten der Onasemnogene Abeparvovec-Behandlung am gleichen Standort wie die pädiatrische Intensivstation befinden. Insbesondere muss die pädiatrische Intensivstation Beatmungsgeräte (zur invasiven und nicht-invasiven Beatmung) vorrätig halten, welche eine altersgerechte Beatmung ermöglichen.</p> <p>Dabei ist ausreichend, wenn die Intensivstation innerhalb eines Flächenstandortes zur Station, auf der die Gentherapie erfolgt, liegt. Flächenstandort in diesem Sinne meint die im Rahmen der Vereinbarung über die Definition der Krankenhäuser und ihrer Ambulanzen gemäß § 2a Absatz 1 KHG definierten Flächenstandorte,</p> | <p>Da im Falle eines Auftretens von lebensbedrohlichen spezifischen Nebenwirkungen oder Symptomen, die im Zusammenhang mit der SMA stehen, beispielsweise Atemversagen, ein unmittelbarer Zugang zur Intensivstation, welcher keine Umlagerung des Patienten erfordert, notwendig ist, müssen sich die Räumlichkeiten der Onasemnogene Abeparvovec-Behandlung in demselben räumlich zusammenhängenden Gebäudekomplex wie die pädiatrische Intensivstation befinden. Insbesondere muss die pädiatrische Intensivstation Beatmungsgeräte (zur invasiven und nicht-invasiven Beatmung) vorrätig halten, welche eine altersgerechte Beatmung ermöglichen.</p> <p>Unter einem zusammenhängenden Gebäudekomplex ist ein Gebäude bzw. Gebäudekomplex zu verstehen, bei dem die verschiedenen Teile baulich miteinander verbunden sein müssen, sodass kein Fahrzeugtransport und kein Transport unter freiem Himmel für Patientinnen und Patienten notwendig sind. Nicht erfüllt ist diese Anforderung damit bei Gebäudekomplexen, bei denen ein Transport innerhalb einer Klinik mit mehreren Standorten (Pavillonsystem) über öffentliche Straßen erforderlich wird (entsprechend Empfehlung der DIVI zum innerklinischen Transport kritisch kranker, erwachsener Patienten, 2004). Nicht ausreichend ist ebensowenig, wenn die Intensivstation lediglich innerhalb eines Flächenstandortes zur Station, auf der</p> |

| | |
|--|---|
| <p>die aus mehreren nicht zusammenhängenden Gebäuden bzw. Gebäudekomplexen bestehen, wobei der Abstand zwischen den äußeren Gebäuden nicht mehr als 2000 m Luftlinie betragen.</p> | <p>die Gentherapie erfolgt, liegt. Flächenstandort in diesem Sinne meint die im Rahmen der Vereinbarung über die Definition der Krankenhäuser und ihrer Ambulanzen gemäß § 2a Absatz 1 KHG definierten Flächenstandorte, die aus mehreren nicht zusammenhängenden Gebäuden bzw. Gebäudekomplexen bestehen, wobei der Abstand zwischen den äußeren Gebäuden nicht mehr als 2000 m Luftlinie betragen darf.</p> |
|--|---|

Zu Absatz 3:

Bedingt durch die Kortikoidtherapie sind Patientinnen und Patienten, welche sich einer Onasemnogene Apeparvovec unterziehen, immunsupprimiert. Für die Versorgung dieser Patienten besteht eine Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (KRINKO), welche entsprechend einzuhalten ist. Gemäß §23 Abs. 3 und 5 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sind Leiter von Krankenhäusern und weiteren medizinischen Einrichtungen verpflichtet, sicherzustellen, dass nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft erforderliche Maßnahmen getroffen werden, um nosokomiale Infektionen zu verhüten und die Weiterverbreitung von Krankheitserregern zu vermeiden, und dass diesbezüglich innerbetriebliche Verfahrensweisen zur Infektionshygiene in Hygieneplänen festzulegen sind. In Bezug auf den medizinischen Stand der Erkenntnisse wird hierbei auf die Empfehlungen der KRINKO abgestellt. Die nach dem IfSG festzulegenden Verfahrensweisen sind nachzuweisen.

Zu Absatz 4:

Da es sich bei Onasemnogene Apeparvovec um genetisch modifiziertes Material handelt, gelten für kontaminierte Abfälle (z.B. Infusionsbeutel, Infusionsbesteck) die Vorgaben der Gentechnik-Sicherheitsverordnung. Zudem sind die in der Fachinformation einzuhaltenden Vorgaben zum richtigen Umgang mit dem Stuhl des Patienten einzuhalten, da es zu einer Freisetzung (Shedding) von Onasemnogene Apeparvovec kommt.

Zu Absatz 5:

Aufgrund der Pathogenese der Erkrankung kann eine zeitlich enge Abstimmung hinsichtlich stationärer Einweisung oder Übermittlung der Befunde mit den vorbehandelnden Behandlungseinrichtungen von Relevanz sein. Um die entsprechenden Kapazitäten innerhalb der vorgesehenen Zeit vorzuhalten, kann die Behandlungseinrichtung im Sinne des Abschnitt C mit weiteren Behandlungseinrichtungen auf dieser Qualitätsstufe kooperieren, um im Bedarfsfall, ggf. eine Verweisung an eine andere Einrichtung vornehmen zu können. Dies ist notwendig, da die SMA mit einem fortschreitenden Untergang von motorischen Nervenzellen und damit unmittelbar mit einem Abbau der Muskulatur verbunden ist. Je nach Schwere der Erkrankung kann eine Verzögerung der Therapie zu einem irreversiblen Verlust an motorischen Funktionen führen. Die Behandlungszentren sollen Kapazitäten vorhalten, die es ermöglichen, bei der Diagnose SMA 1 sich zeitnah vorstellen zu können.

Zu Absatz 6:

Der Behandlungsablauf bei einer Therapie mit Onasemnogene Apeparvovec beginnt mit einer komplexen Diagnosestellung, der Applikation des Arzneimittels und zieht eine langfristige Nachbeobachtung nach sich. Die Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen können in Abhängigkeit des Zustandes der Patientin oder des Patienten sowohl im stationären als auch im ambulanten Setting erfolgen. Bei Feststellung im ambulanten Setting wird der Patient oder die Patientin erst zur finalen Therapieentscheidung und zur Infusion von Onasemnogene Apeparvovec stationär aufgenommen. Aufgrund der Pathogenese der Erkrankung kann eine zeitlich enge Abstimmung hinsichtlich stationärer Einweisung oder Übermittlung der Befunde mit den vorbehandelnden Behandlungseinrichtungen von Relevanz sein. (siehe auch Begründung zu §5). Ebenso kommt der Nachsorge der Therapie mit Onasemnogene Apeparvovec im ambulanten Bereich eine hohe Bedeutung zu, insbesondere vor dem Hintergrund der bislang

limitierten Erkenntnisse, möglichen unbekanntem Risiken der Einmaltherapie und zur Verlaufsbeobachtung in Bezug auf die langfristige Entwicklung. Um einen bestmöglichen Behandlungsverlauf zu gewährleisten und beispielsweise zeitliche Verzögerungen und Informationsverluste zu vermeiden, sind entsprechende SOP zu erstellen, welche die Übergänge von der Vorbereitung zur Behandlung und den anschließenden Übergang in die Nachsorge der Onasemnogene Abeparvovec – Therapie regeln. Hierbei sind insbesondere Vorgaben zu möglichen Kooperationen zu spezifizieren. Vor dem Hintergrund der Erfassung von Registerdaten, sind auch diesbezüglich Regelungen in den SOP zu treffen. In § 39 Absatz 1a SGB V finden sich Vorgaben zum Entlassmanagement zur Unterstützung einer sektorenübergreifenden Versorgung der Versicherten beim Übergang in die Versorgung nach der Krankenhausbehandlung, welche von der vorliegenden Richtlinie nicht berührt werden.

Zu Abschnitt D - Anforderungen nach der Anwendung von Onasemnogene Abeparvovec:

Zu § 12 Anforderungen an die Nachsorge:

Zu Absatz 1 und 2:

Bei der Onasemnogene Abeparvovec-Therapie handelt es sich um ein neuartiges Therapieprinzip zur Behandlung der SMA. Aufgrund des bisher bekannten Nebenwirkungsprofils ergibt sich ein spezieller Nachsorgeplan. Insbesondere vor dem Hintergrund der einmaligen Applikation des Arzneimittels ist es erforderlich, die Kontaktdaten der Behandlungseinrichtung, die Onasemnogene Abeparvovec angewendet hat, zu dokumentieren, um im Bedarfsfall möglichst schnell Rückfragen zu Besonderheiten stellen zu können.

Zu Absatz 3:

Die Intervalle, innerhalb derer die Patientin/ der Patient erneut für die Nachsorge vorstellig werden soll, ergeben sich aus den Vorgaben der Fachinformation und aus den Handlungsempfehlungen zur Gentherapie zur Behandlung der SMA ¹. Laut Fachinformation erfolgt nach der Infusion von Onasemnogene Abeparvovec eine Immunreaktion gegen das Kapsid des adeno-assoziierten viralen Vektors vom Serotyp 9 (AAV9). In dem klinischen Programm zu Onasemnogen-Abeparvovec wurde über eine systemische Immunreaktion einschließlich einer immunvermittelten Lebertoxizität berichtet. Deshalb ist über einen Zeitraum von 4 Wochen nach Applikation von Onasemnogene Abeparvovec eine wöchentliche und über einen Zeitraum von weiteren zwei Monaten (Woche 4 bis Woche 12 nach Applikation) alle zwei Wochen eine Überwachung der Leberwerte (AST/ALT/Bilirubin) sowie der Thrombozytenzahl gerechtfertigt. Die weiteren Intervalle orientieren sich an den bislang etablierten Handlungsempfehlungen die Abstände der monatlichen, quartalsweisen bis zur halbjährlichen Untersuchungen, dienen der regelmäßigen Verlaufskontrolle zur nachhaltigen Beobachtung des individuellen Ansprechens und dem Erreichen motorischer Meilensteine und zur Beobachtung potentieller bekannter und bislang unbekannter Nebenwirkungen. Insbesondere sind bei fehlender motorischer Entwicklung zeitnah unterstützende, ggf. nichtmedikamentöse Behandlungsmaßnahmen einzuleiten, um eine bestmögliche Begleitung der Patientin/ des Patienten zu ermöglichen.

Die Nachsorge hat mit Blick auf die unklaren Langzeiteffekte und -nebenwirkungen mindestens 5 Jahre zu erfolgen.

Zu § 13 Personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche Personal und die Behandlungseinrichtung:

Zu Absatz 1:

| Position 1 | Position 2 |
|---|--|
| Da insbesondere Nebenwirkungen innerhalb des ersten Jahres nach der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec auftreten können und in der Regel wesentliche Änderungen in der motorischen Entwicklung vorrangig innerhalb dieses Zeitraumes | Angesichts der innerhalb der ersten 4 Wochen möglichen Immunreaktion wird es für den entsprechenden Behandlungszeitraum nach § 12 Absatz 3 als erforderlich angesehen, dass Patientinnen und Patienten während der ersten 4 Wochen nach der Onasemnogen- |

| | |
|--|--|
| <p>beobachtbar sind, ist bis zu einem Jahr nach Anwendung die Nachsorge in die in einer Behandlungseinrichtung mit entsprechender Expertise in der Behandlung von neuromuskulären Erkrankungen allgemein und der SMA im speziellen durchzuführen. Es wird aufgrund der notwendigen engmaschigen Kontrolle als erforderlich angesehen, dass Patientinnen und Patienten während des ersten Jahres nach der Onasemnogen-Abeparvovec-Therapie nur in bzw. an einer an eine Behandlungseinrichtung im Sinne des Abschnittes C angeschlossenen oder mit dieser ausweislich einer abgeschlossenen Kooperationsvereinbarung kooperierenden ambulanten Einrichtung oder Hochschulambulanz ärztlich im Rahmen der Nachsorge der Onasemnogene Abeparvovec-Therapie betreut werden. Dadurch wird sichergestellt, dass die erforderlichen therapeutischen Maßnahmen, die während des ersten Jahres auftreten können, ohne Verzögerung eingeleitet werden können. Auf die in der Behandlungseinrichtung im Sinne von Abschnitt C verfügbare Infrastruktur und Expertise mit der medikamentösen Therapie der SMA, auf die dort verfügbare pädiatrische Kardiologie und Pneumologie, kann im Bedarfsfall, aufgrund der örtlichen und zeitlichen Nähe, schnell zurückgegriffen werden. Zudem ist bei Anschluss an eine Behandlungseinrichtung im Sinne des Abschnittes C, die auch die Onasemnogen-Abeparvovec durchgeführt hat, jederzeit ein Abgleich mit den im Rahmen der Anwendung von Onasemnogene Abeparvovec erhobenen Befunde möglich.</p> | <p>Abeparvovec-Therapie nur in bzw. an einer an eine Behandlungseinrichtung im Sinne des Abschnittes C angeschlossenen oder mit dieser ausweislich einer abgeschlossenen Kooperationsvereinbarung kooperierenden ambulanten Einrichtung oder Hochschulambulanz ärztlich im Rahmen der Nachsorge der Onasemnogene Abeparvovec-Therapie betreut werden. Dadurch wird sichergestellt, dass die erforderlichen therapeutischen Maßnahmen, die während der 4-Wochen Nachbeobachtungszeit auftreten können, ohne Verzögerung eingeleitet werden können. Auf die in der Behandlungseinrichtung im Sinne von Abschnitt C verfügbare Infrastruktur und Expertise mit der medikamentösen Therapie der SMA, auf die dort verfügbare pädiatrische Kardiologie und Pneumologie, kann im Bedarfsfall, aufgrund der örtlichen und zeitlichen Nähe, schnell zurückgegriffen werden. Zudem ist bei Anschluss an eine Behandlungseinrichtung im Sinne des Abschnittes C, die auch die Onasemnogen-Abeparvovec durchgeführt hat, jederzeit ein Abgleich mit den im Rahmen der Anwendung von Onasemnogene Abeparvovec erhobenen Befunde möglich.</p> |
|--|--|

Zu Absatz 2:

| Position 1 | Position 2 |
|--|---|
| <p>Nach einem Jahr sind weniger Nebenwirkungen durch die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec oder Komplikationen im Zusammenhang mit SMA erwartbar, weshalb die Nachsorge durch Fachärztinnen/ Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie hinreichend sichergestellt werden kann.</p> | <p>Angesichts der vulnerablen Patientengruppe, des komplexen Krankheitsbildes, des fortbestehenden Nebenwirkungsrisikos und des progredienten Krankheitsverlaufes wird es als erforderlich angesehen, dass eine ärztliche Betreuung ab 4 Wochen nach der Onasemnogen-Abeparvovec-Therapie im Rahmen der Nachsorge gemäß dem jeweiligen Facharztstandard in einer Behandlungseinrichtung mit entsprechender Expertise in der Behandlung von neuromuskulären Erkrankungen allgemein und der SMA im Speziellen gemäß § 3 erfolgt. Insbesondere vor dem Hintergrund der notwendigen Verlaufskontrolle des Erreichens der motorischen Meilensteine auch langfristig nach der erfolgten Therapie ist die Erfahrung mit unterschiedlichen Krankheitsbildern und Altersstufen von</p> |

| | |
|--|--|
| | SMA – Patientinnen und Patienten notwendig. Dies ermöglicht zeitnah auf Verzögerungen in der Entwicklung zu reagieren und begleitende Maßnahmen, wie beispielsweise ergänzende Hilfsmittelversorgung, zur unterstützenden Behandlung einzuleiten. Auf die Erläuterungen zu § 3 wird verwiesen. |
|--|--|

Zu § 14 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation:

Aufgrund der mit der SMA einhergehenden möglichen Muskelschwäche und Skelettdeformitäten und dadurch bedingten Bewegungseinschränkungen und Entwicklungsstörungen, ist es erforderlich, dass die nachsorgende Behandlungseinrichtung bei der Vermittlung von unterstützenden Leistungsbereichen behilflich ist. Dies kann beispielsweise durch die Vermittlung von Kontakten oder durch direkte Kooperation mit diesen Leistungsbereichen erfolgen.

| Position 1 | Position 2 |
|------------|--|
| - | Insbesondere ist die reibungslose Weiterbetreuung der Patientinnen und Patienten über das 18. Lebensjahr hinaus zu koordinieren, um zu gewährleisten, dass eventuelle Spätschäden oder spätere mögliche Wirksamkeitsverluste auch im Erwachsenenalter erkannt werden und mögliche Zusammenhänge mit der Therapie nachverfolgt werden können. |

Um eine adäquate Beratung der Patientinnen und Patienten bzw. der Erziehungsberechtigten zu gewährleisten und umfassend Kenntnis über mögliche Nebenwirkungen und klinische Ergebnisse zu erlangen, ist es notwendig sich mit den vom pharmazeutischen Unternehmer und ggf. von Fachgesellschaften bereitgestellten Informationsmaterialien auseinanderzusetzen.

Zu Abschnitt E - Weitere Maßnahmen zur Sicherung der Prozess- und Ergebnisqualität:

§ 15 Aufklärung der Patientinnen oder Patienten bzw. ihrer Erziehungsberechtigten:

Die Bestimmungen sollen eine sachgerechte und umfassende Aufklärung der Patientinnen und Patienten sichern. Die Aufklärung soll dabei unter Einbeziehung der Fachinformation und Empfehlungen der Fachgesellschaften erfolgen sowie, vor dem Hintergrund der Risiken und der Komplexität der Behandlung und möglichen individuellen ethischen Implikationen einer somatischen Gentherapie, auch Behandlungsalternativen mit Nutzen und Risiken aufzeigen. Dies ist erforderlich aufgrund der möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen und den damit verbundenen Vorgaben zu Nachsorgeuntersuchungen und Einschränkungen aufgrund der temporären Immunsuppression, die die Patientin bzw. der Patient erfährt. Zum Nachweis ist die Information der Patientinnen und Patienten zu dokumentieren.

Patientinnen und Patienten sind im Rahmen der Aufklärung über die Möglichkeit zur Teilnahme am SMARtCARE-Register zu informieren. Die Information ist in der Patientenakte zu dokumentieren. Dabei dürfen personenbezogene Daten nur mit Einwilligung der Patientin oder des Patienten bzw. ihrer Personensorgeberechtigten verarbeitet werden, im Übrigen erfolgt die Meldung in anonymisierter Form.

Zu § 16 wissensgenerierende Versorgung:

Gemäß Zulassungsaufgaben ist für Onasemnogene Absparovovec zur weiteren Charakterisierung und Kontextualisierung der Ergebnisse bei Patienten mit SMA-Diagnose, einschließlich der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit eine prospektive Beobachtungs-Registerstudie AVXS-101-RG-001 durchzuführen und deren Ergebnisse sind gemäß einem vereinbarten Protokoll vorzulegen. In Deutschland hat sich dabei das SMARtCARE-Register zur Erhebung von indikationsspezifischen Parametern und Endpunkten etabliert. Durch die Erhebung der klinischen Daten in einem Register wird neben der dokumentierten Wissensgenerierung die

klinische Erfahrung gebündelt, der Wissenstransfer und –austausch gefördert und dadurch die Qualität der Versorgung gesteigert. Relevant und somit zu dokumentieren sind dabei insbesondere Angaben zu Vortherapien, Nebenwirkungen, Art und Dauer des Ansprechens, Folgetherapien und Gesamtüberleben.

Zu Absatz 1 bis 3:

| Position 1 | Position 2 |
|--|--|
| <p>In allen Phasen der Behandlung ist es geboten, strukturelle Vorhaltungen vorzusetzen, die einen Anschluss an z.B. Register ermöglicht, um die wissengenerierende Versorgung in diesem seltenen Krankheitsfeld generell und in Bezug auf die Therapie mit Onasemnogene Apeparvovec im Speziellen zu fördern (vgl dazu einleitende Ausführungen). Folglich ist es wichtig, dass alle teilnehmenden Behandlungszentren die strukturellen und technischen Voraussetzungen für eine Teilnahme an der Dokumentation im SMARtCARE – Register vorhalten bzw. die Datenerhebung durch Überweisung an eine Behandlungseinrichtung, die diese Anforderungen erfüllt, ermöglicht.</p> | <p>In allen Phasen der Behandlung ist es geboten, strukturelle Vorhaltungen vorzusetzen, die einen Anschluss an z.B. Register ermöglicht, um die wissengenerierende Versorgung in diesem seltenen Krankheitsfeld generell und in Bezug auf die Therapie mit Onasemnogene Apeparvovec im Speziellen zu fördern (vgl dazu einleitende Ausführungen). Dies schließt auch die Möglichkeit des medizinischen Personals mit ein, sich an einrichtungsübergreifenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung zu beteiligen, welche nachweislich zu dokumentieren ist.</p> <p>Obwohl heute eine Vielzahl von Daten aus unterschiedlichsten Quellen, wie klinischen Studien, Fallserien, Fallberichten, Publikationen etc., zur Verfügung steht, können diese aus verschiedenen Gründen kaum genutzt oder ausgewertet werden.</p> <p>Das Sammeln großer Mengen von verwertbaren Gesundheitsdaten bei der SMA stellt infolge der geringen Zahl an Betroffenen eine Herausforderung dar. Deshalb ist es wichtig, dass die Daten aus den verschiedenen Behandlungszentren zentral zusammengeführt und zum Nutzen der Patienten und zur Verbesserung der Qualität der Versorgung ausgewertet werden können. Folglich ist es wichtig, dass alle teilnehmenden Behandlungszentren die strukturellen und technischen Voraussetzungen für eine Teilnahme an der Dokumentation im SMARtCARE – Register vorhalten bzw. die Datenerhebung durch Überweisung an eine Behandlungseinrichtung, die diese Anforderungen erfüllt, ermöglicht. Ist, obwohl die Voraussetzungen für einen Registeranschluss erfüllt sind, eine Teilnahme im SMARtCARE – Register unverschuldet unmöglich, ist auf andere Weise sicherzustellen, dass die für die wissengenerierende Versorgung relevanten Daten in das Register eingespeist werden können. Zur Erfüllung speziell dieser Anforderung ist eine Überweisung in eine geeignete Behandlungseinrichtung, welche die Voraussetzungen der wissengenerierenden Versorgung und die weiteren Anforderungen nach den Abschnitten B, C oder D erfüllt.</p> <p>Damit die Datenerhebung gleichförmig und vergleichbar erfolgt und eine valide Verlaufskontrolle mit vergleichbar erhobenen Baselinewerten behandlungseinrichtungsübergreifend erfolgen kann, ist es wichtig, dass die den Befund erhebenden Ärzte und Ärztinnen sowie Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten in Bezug auf die Qualität der Datenerhebung informiert werden und geschult sind. Deshalb gelten nach § 16 Absatz 3 die Anforderungen an</p> |

| | |
|--|---|
| | die physiotherapeutische Betreuung entsprechend. Auf die Ausführungen zu § 4 Absatz 4 wird verwiesen. |
|--|---|

Zu Absatz 4:

Um prospektiv die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit SMA verbessern zu können, ist es erforderlich, dass die an der Behandlung beteiligten Behandlungseinrichtungen sich aktiv über laufende klinische Studien informieren. Über die Möglichkeit, an klinischen Studien teilzunehmen, sollen die Patientinnen und Patienten informiert werden, um dadurch an der Wissensgenerierung zu unterschiedlichen Fragestellungen mitzuwirken, für deren Lösung die medizinischen Daten einen essentiellen Beitrag leisten könnten. Ihre Analyse könnte beispielsweise dabei helfen, die Qualität von Behandlungen zu beurteilen, bestimmte Patientengruppen zu identifizieren, die bei nicht zufriedenstellendem Therapieerfolg von bestimmten anderen Therapien profitieren können.

Zu § 17 Folgen der Nichterfüllung von Qualitätsanforderungen

Die im Beschluss vorgesehenen Qualitätsanforderungen stellen gänzlich Mindestanforderungen dar, weshalb die Nichteinhaltung die nach § 136a Absatz 5 Satz 6 SGB V vorgesehene Rechtsfolge eines entsprechenden Leistungserbringungsverbots nach sich zieht.

Zu Absatz 1:

Nach § 136a Absatz 5 Satz 6 SGB V darf Onasemnogene Apeparovvec als Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes ausschließlich von Behandlungseinrichtungen im Sinne des Abschnitt C angewendet werden, die die vom Gemeinsamen Bundesausschuss beschlossenen Mindestanforderungen in diesem Beschluss erfüllen.

Zu Absatz 2:

Diagnosestellung und Prüfung der Eignung für eine Therapie mit Onasemnogene Apeparovvec sowie die ambulante Nachsorge der Therapie mit Onasemnogene Apeparovvec, darf nicht durch Leistungserbringer erfolgen, die die jeweiligen Mindestanforderungen nach den Abschnitten B und D nicht erfüllen.

Zu Absatz 3 und 4

| Position 1 | Position 2 |
|------------|---|
| | <p>Die Kontrolle der Einhaltung der Qualitätsanforderungen der zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassenen oder ermächtigten Leistungserbringer erfolgt durch die zuständige Kassenärztliche Vereinigung.</p> <p>Stellen zur Feststellung der Nichteinhaltung von Qualitätsanforderungen sowie zur Festlegung und Durchsetzung der Folgen der Nichteinhaltung nach § 2 Absatz 3 Nummer 4 und § 6 Absatz 3 und 4 der Qualitätsförderungs- und Durchsetzungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (QFD-RL) sind die Krankenkassen.</p> |

Zu § 18 Übergangsbestimmungen

Zu Absatz 1:

Haben Leistungserbringer bereits vor dem Inkrafttreten des Beschlusses Onasemnogene Apeparovvec angewendet oder Onasemnogene Apeparovvec behandelte Patientinnen oder Patienten im Rahmen der Nachsorge behandelt, haben diese die Mindestanforderungen erstmals 6 Monate / 6 Wochen nach Inkrafttreten des Beschlusses nachzuweisen.

Zu Absatz 2:

Aufgrund der für die Mindestfallzahlen zugrunde gelegten Zeiträume von vollen Kalenderjahren kann die Zugrundelegung der letzten 3 Kalenderjahre, die der Arzneimittelanwendung vorausgegangen sind, zu ungerechtfertigter Nichteinbeziehung von Behandlungseinrichtungen im Hinblick auf die Erfahrungswerte nach §§ 3, 9 und 13 führen. Aus diesem Grund erweitert Absatz 2 die möglichen Einbeziehungszeiträume in Ausübung des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes.

Zu § 19 Jährliche ICD-10-GM- und OPS-Anpassung

Durch die jährliche Aktualisierung der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) und des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist zeitgleich die Anpassung der ICD-10-GM- und/oder OPS-Kodes in den bestehenden Richtlinien und Regelungen des Gemeinsamen Bundesausschusses erforderlich. Das BfArM legt die Vorabversionen der jährlichen Aktualisierungen der ICD-10-GM- und OPS-Kodes frühestens Mitte Juli und die amtlichen Versionen frühestens Mitte September für das Folgejahr vor. Um eine zügige Anpassung in den bestehenden Richtlinien und Regelungen vornehmen zu können, delegiert der Gemeinsame Bundesausschuss daher die - aufgrund der jährlichen Aktualisierungen der ICD-10-GM- und OPS-Kodes des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) - erforderlichen Anpassungen an den Unterausschuss Arzneimittel. Dabei richtet sich die Entscheidungsbefugnis des Unterausschusses Arzneimittel gemäß 1. Kapitel § 4 Absatz 2 Satz 2 der Verfahrensordnung nur auf diejenigen Sachverhalte, die den Kerngehalt der Richtlinien bzw. Regelungen nicht berühren. Die vom Plenum an den Unterausschuss Arzneimittel übertragene Entscheidungsbefugnis begrenzt sich somit allein auf ICD-10-GM- und OPS-Anpassungen (Änderungen, Ergänzungen, Ersetzungen oder Streichungen) in den § 1 Absatz 3 und § 6, wodurch der Kerngehalt der Richtlinie bzw. Regelungen nicht tangiert wird.

3. Verfahrensablauf

Über den Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V zur Therapie mit Onasemnogene Apeparovovec bei spinaler Muskelatrophie (SMA) wurde in der Sitzung einer Arbeitsgruppe beraten, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt. Diese Arbeitsgruppe hat in ihren Sitzungen am 23. April 2020, 28. Mai 2020, 02. und 25. Juni 2020 sowie am 09., 20. und 30. Juli 2020 über den Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V beraten.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 11. August 2020 konsentiert.

An den Sitzungen der Arbeitsgruppe und des Unterausschusses wurden der Verband der privaten Krankenversicherung (PKV), die Bundesärztekammer (BÄK) sowie der Deutsche Pflegerat (DPR) gemäß §§ 136a Absatz 5 S. 5, 136 Absatz 3 SGB V beteiligt.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 11. August 2020 nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|--------------------------------------|--|---|
| AG Entscheidungsgrundlagen § 136a | 23.04.20 28.05.20 02.06.20 25.06.20 09.07.20 20.07.20 30.07.20 | Beratung zum Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V |
| Unterausschuss Arzneimittel | 11.08.2020 | Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zu einem Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V |

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

| Organisation | Strasse | Ort |
|--|--------------------|------------------------|
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) | Friedrichstr. 148 | 10117 Berlin |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa) | Hausvogteiplatz 13 | 10117 Berlin |
| Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI) | EurimPark 8 | 83416 Saaldorf-Surheim |
| Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH) | Friedrichstr. 134 | 10117 Berlin |
| Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. | Schützenstraße 6a | 10117 Berlin |

| | | |
|--|--------------------------|---------------|
| (BIO Deutschland e. V.) | | |
| Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD) | Im Holzhau 8 | 66663 Merzig |
| Pro Generika e. V. | Unter den Linden 32 - 34 | 10117 Berlin |
| Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) | Herbert-Lewin-Platz 1 | 10623 Berlin |
| Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer | Chausseestr. 13 | 10115 Berlin |
| Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA) | Heidestr. 7 | 10557 Berlin |
| Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V. | Axel-Springer-Str. 54b | 10117 Berlin |
| Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V. | Herzog-Heinrich-Str. 18 | 80336 München |
| Gesellschaft für Phytotherapie e. V. | Postfach 10 08 88 | 18055 Rostock |

Gemäß § 91 Absatz 5a SGB V wird zudem dem Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit da die Regelungen die Erhebung und Verarbeitung personenbezogener Daten voraussetzen.

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 11. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken