

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 17. Dezember 2020

Inhalt

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1. | Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 2 |
| 2.1 | Medizinischer Hintergrund | 2 |
| 2.2 | Nutzenbewertung | 5 |
| 2.2.1 | Gegenstand der Nutzenbewertung | 5 |
| 2.2.2 | Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts..... | 5 |
| 2.2.3 | Bewertung der Ergebnisse zur Nutzenbewertung aus dem IQWiG- Abschlussberichts durch den G-BA..... | 9 |
| 2.2.4 | Durchführung einer Expertenanhörung | 9 |
| 2.3 | Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der Einführung eines SMA- Screenings | 10 |
| 2.4 | Machbarkeit und Ausgestaltung eines SMA-Screenings | 11 |
| 2.5 | Notwendigkeit für die Aufnahme der 5q-assoziierten SMA als 16. Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening | 14 |
| 2.6 | Evaluation | 15 |
| 2.7 | Wirtschaftlichkeit | 16 |
| 2.8 | Fazit für SMA-Screening | 16 |
| 3. | Gesetzliche Stellungnahmeverfahren | 16 |
| 3.1 | Stellungnahmeverfahren nach § 91 Absatz 5 SGB V sowie nach § 92 Absatz 7d SGB V | 16 |
| 3.2 | Stellungnahmeverfahren nach § 16 Absatz 2 Gendiagnostikgesetz | 16 |
| 4. | Bürokratiekostenermittlung | 17 |
| 5. | Verfahrensablauf | 17 |
| 6. | Fazit | 18 |

1. Rechtsgrundlage

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

2.1 Medizinischer Hintergrund¹

Die SMA ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte neuromuskuläre Erkrankung mit einer Inzidenz zwischen 1:6.000 bis 1:11.000 in Neugeborenen². Ursache für die Erkrankung ist ein Mangel an Survival-Motor-Neuron (SMN)-Protein. Für dieses SMN-Protein codiert das SMN1-Gen. Sind auf beiden Allelen des SMN1-Gens (homozygot) Deletionen zu finden, verursacht dies 5q-assoziierte SMA. Das benachbarte und sehr ähnliche Gen SMN2 produziert ebenfalls funktionierendes SMN-Protein, allerdings in geringerer Menge als das Gen SMN1. Es besteht

¹ Auf der Grundlage des IQWiG Abschlussbericht S18-02, Stand: 27.02.2020

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

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

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

Tabelle 1: Zusammenfassende Darstellung der SMA Typenbeschreibung

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

³ Czibere et al. European Journal of Human Genetics Jul 30, 2019

⁴ Wirth et al. Annual Reviews Jan 24, 2020

⁵ Verhaart et al., Orphanet Journal of Rare Disease, 2017

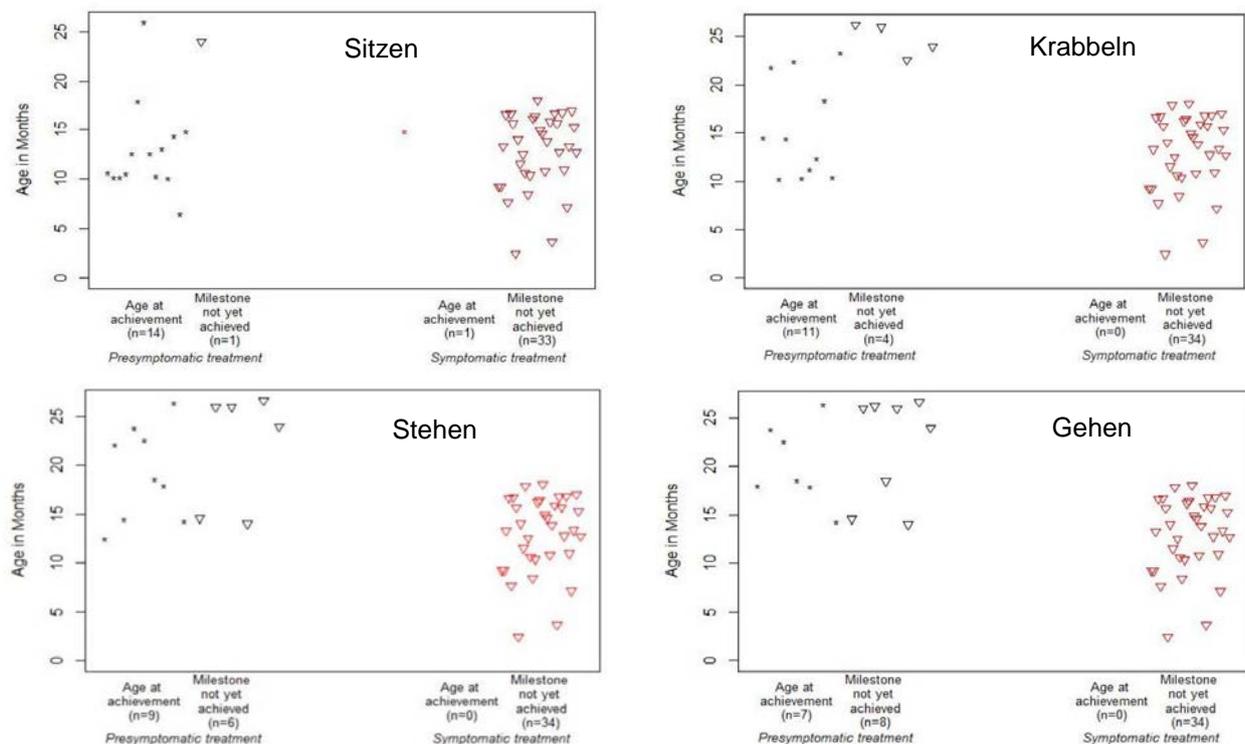
| | | | | | |
|---|------|-----|-------|-----|-------------------------|
| Symptombeginn und Diagnose ⁶ | | | | | |
| Lebensdauer (ohne Therapie in Jahren) | k.a. | 1-2 | 10-40 | >40 | Normale Lebenserwartung |

*k.A. keine Angabe

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

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

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



⁶ Auf der Grundlage des IQWiG Abschlussbericht S18-02, Stand: 27.02.2020

Abbildung 1. Darstellung der Ergebnisse der motorischen Meilensteine Sitzen, Krabbeln, Gehen und Stehen nach HINE-2 (Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn) aus dem IQWiG Abschlussbericht⁷

2.2 Nutzenbewertung

2.2.1 Gegenstand der Nutzenbewertung

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

2.2.2 Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts⁸

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

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

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend als niedrig eingestuft.

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

⁷ Auf der Grundlage des IQWiG Abschlussbericht S18-02, Stand: 27.02.2020

⁸ IQWiG Abschlussbericht S18-02, Stand: 27.02.2020

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

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

Tabelle 2. Matrix der patientenrelevanten Endpunkte⁹

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

Das IQWiG fasst die Beleglage wie folgt zusammen:

Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette konnten nicht identifiziert werden.

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

⁹ IQWiG Abschlussbericht S18-02, Stand: 27.02.2020 S. 12

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.2.4 Durchführung einer Expertenanhörung

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

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

voraussichtlich ein späterer Krankheitsbeginn zu erwarten ist, sowie zu möglichen Therapieoptionen gestellt.

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

2.3 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der Einführung eines SMA-Screenings

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

Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) Erkrankung tritt mit einer Inzidenz zwischen 1:6.000 bis 1:11.000 in Neugeborenen¹⁰ selten auf.

Die relative Häufigkeit des infantilen, schwer verlaufenden SMA Typs 1 an der Gesamtinzidenz wird mit 60%¹¹ beziffert. Fast alle Neugeborenen mit infantiler SMA sind bei Geburt zunächst asymptomatisch. Erst nach einigen Wochen oder Monaten entwickeln diese Kinder erste Symptome, die je nach Schweregrad der Erkrankung unterschiedlich stark ausgeprägt sind. Dem geht eine Degeneration der Motoneurone voraus. Aus der Expertenanhörung wurde deutlich, dass es bei pädiatrischen Patienten mit infantiler SMA, die aufgrund einer positiven Familienanamnese vor Symptombeginn diagnostiziert und seriell neurophysiologisch untersucht wurden, innerhalb der ersten Lebenswochen zu einem Abfall des compound muscle action potentials (CMAPs) auf unter 10 % des Normwerts kommt. Die Basisdaten der NeuroNext Studie¹² zeigen, dass die CMAPs der Kinder mit 2 SMN2-Kopien weniger als 10 % des Normalwerts betragen, die Zahl der geschädigten Motoneurone somit bereits bei über 90 % liegt.

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

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

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

¹¹ Vill et al. 2017 (Antrag der Patientenvertretung)

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

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

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

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

2.4 Machbarkeit und Ausgestaltung eines SMA-Screenings

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

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

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

Für das SMA-Screening können Testverfahren in Form von CE- zertifizierten Medizinprodukten als auch sogenannte hausinterne Standardprozeduren („In-house SOPs“) zur Anwendung kommen. Die Anwendung von hausinternen Standardprozeduren als Messverfahren setzt voraus, dass für diese – unbeschadet der daneben geltenden sonstigen gesetzlichen Anforderungen (z. B. MPG) und auch denen nach der Richtlinie der

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

Bundesärztekammer (Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen in der Fassung vom 18.10.2019)¹⁴ – auch eine Qualitätssicherung in Form von geeigneten Ringversuchen sichergestellt ist, in welchen ausschließlich homozygote Befunde verwendet werden. Bisher werden Ringversuche durchgeführt, die auch den Befund einer heterozygoten Anlagenträgerschaft beinhalten. Im Screening werden jedoch nur homozygote Befunde erhoben.

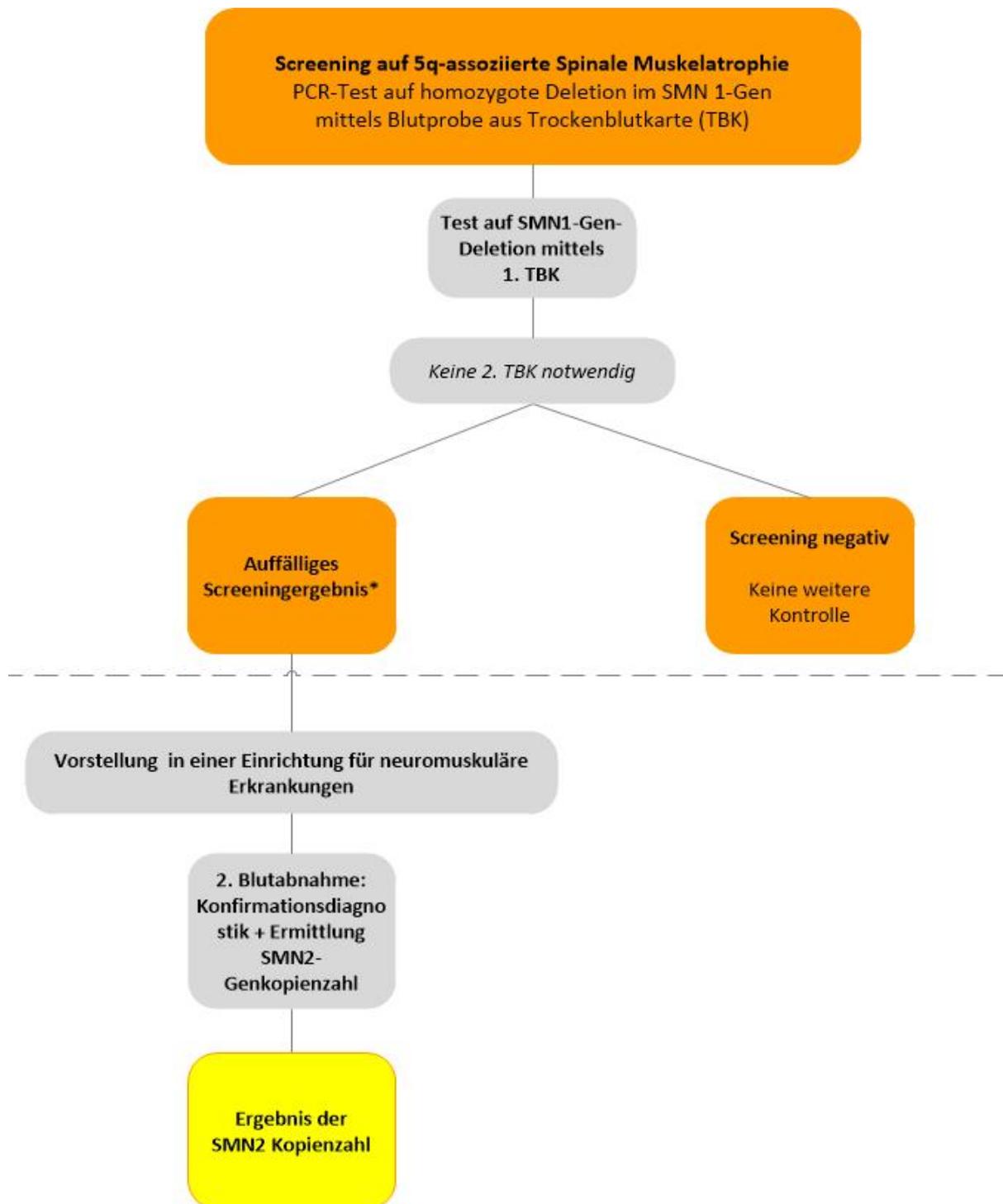
Wie im Pilotprojekt Czibere et al. 2019 dargestellt, kann mit dem Laborverfahren PCR bereits anhand der ersten Trockenblutkarte (TBK) und einer entsprechenden internen Validierung aus derselben TBK zuverlässig zwischen auffälligem und unauffälligem (negativen) Screeningbefund unterschieden werden. Auffällige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

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

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

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

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



* Homozygote Deletion im SMN 1-Gen

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

In der zum Publikationszeitpunkt¹⁵ noch laufenden deutschen Studie Czibere et al. 2019 konnte gezeigt werden, dass eine sichere, präsymptomatische Diagnose der SMA durchführbar ist. In der Auswertung der Filterkartenblutproben wurden in dieser Studie bislang

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.6 Evaluation

Die Erarbeitung eines Evaluationskonzeptes unter Berücksichtigung der aktualisierten Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Absatz 2 Nr. 6 GenDG¹⁶ schließt sich an die Einführung des Screenings auf SMA an. Eine Erstevaluation des Screenings auf SMA ist frühestens 3 Jahre und spätestens 5 Jahre nach Einführung geplant. Es wird davon ausgegangen, dass zu diesem Zeitpunkt ausreichend Daten für eine Auswertung vorliegen werden. Qualitätssichernde Daten sind gemäß § 26 Kinder-RL für das Screening zu erheben. Geplant ist die Beauftragung einer Forschungseinrichtung. In diesem Zusammenhang ist zu prüfen, ob eine Datennutzung des SMARtCARE-Registers (www.smartcare.de) sowie weiterer anwendungsbegleitender Datenerhebungen ermöglicht werden kann.

¹⁶ GEKO-RL:

https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Reihenuntersuchung.pdf?__blob=publicationFile

2.7 Wirtschaftlichkeit

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

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

2.8 Fazit für SMA-Screening

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

3. Gesetzliche Stellungnahmeverfahren

3.1 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Absatz 5 SGB V sowie nach § 92 Absatz 7d SGB V

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

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

3.2 Stellungnahmeverfahren nach § 16 Absatz 2 Gendiagnostikgesetz

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

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

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

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

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

4. Bürokratiekostenermittlung

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

5. Verfahrensablauf

| Datum | Gremium | Beratungsgegenstand |
|------------|---------|--|
| 27.08.2018 | | Antrag der Patientenvertretung nach § 140f SGB V auf Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf spinale Muskelatrophie |
| 22.11.2018 | Plenum | Beschluss zur Einleitung des Beratungsverfahrens auf Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf spinale Muskelatrophie |
| 13.12.2018 | UA MB | Beschluss zur Veröffentlichung des Beratungsthemas ‚Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie‘ im Bundesanzeiger |
| 13.12.2018 | UA MB | Beauftragung des IQWiG mit der Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie |
| 23.10.2019 | | Vorlage IQWiG-Vorbericht S18-02 |
| 23.01.2020 | UA MB | Beauftragung Expertenanhörung in der AG Kinder |
| 27.02.2020 | | Vorlage des IQWiG-Abschlussberichtes S18-02 ‚Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie‘ |
| 08.10.2020 | UA MB | Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des |

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

6. Fazit

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

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

Berlin, den 17. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken