

Tragende Gründe

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses über Maßnahmen zur
Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5
Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) bei
der Anwendung von Onasemnogen-
Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie**

Vom 20. November 2020

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	21

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 11.08.2020 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zu einem Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V zur Anwendung von Onasemnogen-Abeprarvovec bei spinaler Muskelatrophie (SMA) einzuleiten. Bei der Auswertung wurden die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens und der mündlichen Anhörung vorgetragenen Argumente gewürdigt.

A.1. Allgemeines

Maßnahmen der Qualitätssicherung zur Anwendung von Onasemnogen-Abeprarvovec:

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 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 im Zusammenhang mit und nach der Anwendung von Onasemnogen-Abeprarvovec festgelegt. Die im Abschnitt B definierten Anforderungen, können, je nach Erfüllung des Anforderungsprofils, jeweils durch unterschiedliche Behandlungseinrichtungen oder auch durch ein und dieselbe Behandlungseinrichtung erfüllt sein. In Abschnitt C werden weitere Maßnahmen der Qualitätsanforderungen wie beispielsweise die Aufklärung der Patientinnen und Patienten, wissensgenerierende Versorgung sowie Übergangsbestimmungen und Folgen der Nichterfüllung der Qualitätsanforderungen bestimmt.

Die Qualitätsanforderungen basieren auf der derzeit bestverfügbaren Evidenz zur Anwendung von Onasemnogen-Abeprarvovec 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 Onasemnogen-Abeprarvovec 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

¹ Ziegler, A., Wilichowski, E., Schara, U. et al. Handlungsempfehlungen zur Gentherapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Abeprarvovec – AVXS-101. Nervenarzt 91, 518–529 (2020).

Konsensuspapier² zugrunde. Des Weiteren wurden 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 Onasemnogen-Abeprarvec 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 § 1 Rechtsgrundlage und Gegenstand des Beschlusses:

Zu Absatz 1 bis 3:

Der vorliegende Beschluss enthält Vorgaben zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit spinaler Muskelatrophie, bei denen Onasemnogen-Abeprarvec angewendet werden soll. Onasemnogen-Abeprarvec 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-Abeprarvec 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-Abeprarvec 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-Abeprarvec, 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-Abeprarvec 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 Onasemnogen-Abeprarvec, 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

<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, 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]

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.

Zu Absatz 4:

Der Anwendungsbereich des Beschlusses ist bezogen auf den Einsatz von Onasemnogen-Abeparvovec auf Grundlage der arzneimittelrechtlichen Zulassung. Diese bezieht sich auf Patienten mit 5q-assoziiierter SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder Patienten mit 5q-assoziiierter 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 Onasemnogen-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 Onasemnogen-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 Onasemnogen-Abeparvovec darstellt und dies nur unter sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko und unter kontinuierlicher Beachtung der best verfügbaren Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit erfolgt. 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 Onasemnogen-Abeparvovec werden Leistungen sowohl im stationären als auch im ambulanten Sektor erbracht. Von den Behandlungseinrichtungen als umfasst anzusehen sind nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser sowie an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmende Leistungserbringer, inklusive sozialpädiatrische Zentren nach § 119 SGB V und andere interdisziplinäre Versorgungsformen, soweit sie die Kriterien nach diesem Beschluss erfüllen (Behandlungseinrichtungen). 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. Die Behandlungsleistungen, die von den an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Leistungserbringern durchgeführt werden, finden in den entsprechenden ambulanten Behandlungseinrichtungen der unterschiedlichen Versorgungsformen statt, dies schließt zum Beispiel die Arztpraxis mit Zulassung zur vertragsärztlichen Versorgung ebenso wie

medizinische Versorgungszentren nach § 95 SGB V ein.

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 Onasemnogen-Abeparvovec Therapie 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 und C 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 Vollzeittätigkeit 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 nichts davon Abweichendes bestimmt wird. Eine Rufbereitschaft setzt voraus, dass auf Abruf eine Verfügbarkeit innerhalb kurzer Zeit sichergestellt ist. Von einer konkreten zeitlichen Vorgabe in Form von Minutenwerten wird angesichts der unterschiedlichen örtlichen und verkehrstechnischen Gegebenheiten derzeit abgesehen. Zudem sind akute Toxizitäten bei der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec nach gegenwärtigem Kenntnisstand nicht zu erwarten, womit eine zeitliche Vorgabe der Verfügbarkeit derzeit nicht gerechtfertigt wäre, obgleich vor dem Hintergrund der Seltenheit und der Schwere der Erkrankung größere Zeitverzögerungen zu vermeiden sind.

Zu Absatz 5:

Die Begriffsbestimmungen im Hinblick auf eine Behandlungseinheit eines Krankenhauses wurden auf die Weise klargestellt, dass der Bezugsrahmen insbesondere für die strukturellen Qualitätsanforderungen diejenige Behandlungseinheit ist, die sich organisatorisch abgrenzen lässt und auf der die Patientinnen und Patienten mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt werden.

Zu Abschnitt B – Anforderungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec:

Die in diesem Abschnitt getroffenen Regelungen beziehen sich auf Behandlungseinrichtungen, in denen die Patientinnen und Patienten in Zusammenhang mit der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec 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.

Zu § 3 Anforderungen an die Erfahrung in den Behandlungseinrichtungen

In § 3 werden die fachlichen und personellen Anforderungen festgelegt, die von den Behandlungseinrichtungen im Sinne des Abschnitts B erfüllt werden müssen, um ein gesichertes Verfahren zur Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen, der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec und eine entsprechende Nachsorge der Patientinnen und Patienten durchzuführen. Es bedarf einer sorgfältigen Diagnostik und Beratung der betroffenen Patientinnen und Patienten, für die diese Behandlung eine geeignete Therapieoption darstellt, sowie deren Erziehungsberechtigten. Insbesondere aufgrund der Abwägung zu weiteren Therapieoptionen sind bezüglich Qualifikation und Erfahrung der Behandlungseinrichtung sowie in Bezug auf eine qualitätsgesicherte Vorgehensweise besondere Anforderungen bei Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec zu unterstellen. 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 einer heterogenen 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. 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.

Erfahrung in der Behandlung von neuromuskulären Erkrankungen

In der Behandlungseinrichtung soll die Erfahrung in der Behandlung von neuromuskulären Erkrankungen im Allgemeinen vorliegen, welche eine regelmäßige Versorgung von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen in den letzten 5 Kalenderjahren vor Behandlungsbeginn und 50 Behandlungsfällen innerhalb der letzten 12 Monate vor Behandlungsbeginn mit Onasemnogen-Abeparvovec 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 Onasemnogen-Abeparvovec in ein entsprechend qualitätsgesichertes Therapiekonzept einzubetten. Eine regelmäßige Behandlung von Fällen mit neuromuskulären Erkrankungen soll zudem sicherstellen, dass die Behandlungseinrichtung über mindestens 5 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 innerhalb der letzten 12 Monate vor Behandlung orientiert sich an der Mindestmenge, die für eine Zertifizierung der Zentren als neuromuskuläres Zentrum nach den Gütekriterien der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke⁴ notwendig ist. 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 der letzten 12 Monate stellt derzeit den Versorgungsstandard dar. Diese Fallzahl (4,16 Fälle im Monat) bezieht alle in der Behandlungseinrichtung behandelte Fälle mit neuromuskulären Erkrankungen ein, ungeachtet des Alters. Mit Blick auf die Seltenheit der SMA, die Komplexität des Erkrankungsbildes sowie der Anforderungen an die Differentialdiagnostik ist eine Konzentration auf besonders spezialisierte Behandlungseinrichtungen gerechtfertigt. Von den für die Bemessung der Fallzahl zugrunde gelegten Zertifizierungskriterien und den damit derzeit die Versorgungsstruktur beeinflussenden Faktoren abzuweichen, würde dieses Ziel konterkarieren.

Erfahrung in der Indikation 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 müssen mindestens 5 Patientinnen und Patienten im Alter von weniger als 1 Lebensjahr betreut worden sein. Diese Fallzahl kann Patientinnen und Patienten umfassen, die sowohl medikamentös als auch nicht medikamentös mit Best Supportive Care behandelt wurden. 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 derzeit verfügbaren medikamentösen Therapien werden überwiegend 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. Diese Erfahrung wird ausschließlich für die Behandlungseinrichtungen vorausgesetzt, in der die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt.

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 Deutschland 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

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

Neugeborenen Screenings die Diagnosestellung regelhaft im ersten Lebensjahr erfolgt, ist die ergänzende Anforderung, dass mindestens 5 Patientinnen und Patienten unter einem Lebensjahr von den 20 behandelten Patientinnen und Patienten innerhalb von 3 Jahren (d.h. 1,6 Patienten /Jahr) betreut werden, 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.

Erfahrungen mit der medikamentösen Therapie

Die derzeitigen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten beschränken sich derzeit auf eine dauerhafte Gabe des Antisense-Oligonukleotids Nusinersen oder die Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec. 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 Indikation, aber auch in der entsprechenden Altersgruppe behandelt wurden. Vor dem Hintergrund der nunmehr über mehrere Jahre verfügbaren Therapie mit Nusinersen und der seit Juni 2020 verfügbaren Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec wird davon ausgegangen, dass etablierte Behandlungseinrichtungen bis zum Inkrafttreten der Richtlinie eine ausreichende Anzahl an Patientinnen und Patienten, nämlich 15 innerhalb der letzten 3 Jahre, davon 5 im Alter von weniger als einem Jahr, medikamentös behandelt haben.

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 Symptomenbild 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. 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 Verlaufprognose und Behandlungsoptionen in der klinischen Praxis, auch vor dem Hintergrund des heterogenen Symptomenbildes, 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 Schwankungen 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 § 15 Absatz 2 Übergangsbestimmungen vorgesehen, die auch eine unterjährige Anrechnung ermöglichen.



Abb. 1 Aus 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 Onasemnogen-Abeparvovec erfüllt werden und zum anderen auch hinreichend Informationen vorliegen, um eine angemessene Beratung über Therapiealternativen zu ermöglichen.

Onasemnogen-Abeparvovec 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

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.

der *SMN2*-Genkopienzahl vorliegend als eine Qualitätsanforderung definiert. Zur qualitätsgesicherten Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec 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 bzgl der *SMN2*-Genkopienzahl darf zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns nicht älter als 12 Monate sein. Bei länger zurückliegenden Tests kann nicht in jedem Fall eine ausreichende Qualität der Testbedingungen nachvollzogen werden, die maßgeblich das Ergebnis des Testes und dessen Aussagekraft beeinflusst⁹ und sich zudem die Erkenntnisse zur Durchführung dieser Tests kontinuierlich weiterentwickeln. Darüber hinaus ist eine Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec 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 Onasemnogen-Abeparvovec nach Verstreichen von über einem Jahr erfordert daher aus den genannten Gründen eine erneute Diagnosestellung.

Des Weiteren werden in Absatz 1 weitere, auch in der Fachinformation von Onasemnogen-Abeparvovec erwähnte, 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 Anpassung des Impfplans bezieht sich insbesondere auf die Vermeidung von Lebendimpfstoffen während der begleitenden Kortikosteroid-Gabe. 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.

Bezüglich des Vorliegens von AAV9-Antikörpern wird in der Fachinformation von Onasemnogen-Abeparvovec ausgeführt, dass es ist noch nicht bekannt ist, ob oder unter welchen Bedingungen Onasemnogen-Abeparvovec 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. Im Falle eines solchen Testergebnisses sind die Patientinnen und Patienten erneut hinsichtlich ihres AAV9- Antikörpertiters zu testen, da zum Teil angenommen werden kann, dass die Antikörper abgebaut werden.

An die körperliche Untersuchung vor Gabe von Onasemnogen-Abeparvovec 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-INTEND⁶ oder der HFMSE, die je nach motorischen Fähigkeiten oder Kooperationsmöglichkeiten des Patienten allein oder in Kombination durchgeführt werden. Die standardisierte motorische Funktionsdiagnostik hat sich an den Empfehlungen der SMARtCARE – Initiative⁷ zu orientieren, damit einrichtungsübergreifend vergleichbare Kriterien angewendet werden. Zur Sicherstellung derselben Standards in der qualitätsgesicherten Verlaufskontrolle ist die verpflichtende Vorgabe einer einheitlichen Anwendung der Empfehlungen der SMARtCARE – Initiative⁸ geeignet, erforderlich und mit Blick auf die wissengenerierende Versorgung nach § 13 dieses Beschlusses angemessen.

Zu Absatz 2

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

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

⁸ Das SMARtCARE – Projekt ist ein krankheitsspezifisches Register zur Erfassung von Real-World-Daten aus der Verlaufsbeobachtung von Patienten mit Spinaler Muskelatrophie.

Aufgrund der Pathogenese der Erkrankung kann eine zeitlich enge Abstimmung hinsichtlich der Diagnosestellung, einer stationären Einweisung oder Übermittlung der Befunde mit den vorbehandelnden Behandlungseinrichtungen von Relevanz sein. Um die entsprechenden Kapazitäten innerhalb der vorgesehenen Zeit vorzuhalten, kann die Behandlungseinrichtung 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, beim Nachweis einer Mutation des SMN1-Gens und 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. Des Weiteren soll im Verdachtsfall auf eine SMA mit Überweisung zeitnah eine Terminvergabe erfolgen.

Zu Absatz 3:

Im Gendiagnostikgesetz (§5 GenDG) werden Qualitätsanforderungen an die Labore definiert, die eine gleichbleibende Qualität der Testungen gewährleisten. Dazu zählt beispielsweise die Durchführung der genetischen Analysen nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik, die Einrichtung eines Systems der internen Qualitätssicherung oder die erfolgreiche Teilnahme an geeigneten externen Qualitätssicherungsmaßnahmen. Die Vorgaben des GenDG können beispielsweise durch die Festlegung von Standardprozeduren (SOPs), standardisierte Vorgaben für die Durchführung der Tests oder durch Ringversuche nachgewiesen werden. (siehe auch Musterformular zur Konformitätserklärung, Anlage II).

In Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass in Abhängigkeit von der Qualität der durchgeführten molekulargenetischen Tests unterschiedliche Testergebnisse resultierten⁹. 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 darstellt¹⁰.

Um eine adäquate Qualität der Testergebnisse zu gewährleisten ist eine ausreichende Anzahl an Testungen pro Kalenderjahr für die jeweilige Genuntersuchung (*SMN1/ SMN2*) sicherzustellen, die über eine Gelegenheitsversorgung hinausgeht. Sofern circa 2 Testungen pro Monat durchgeführt werden, kann davon ausgegangen werden, dass die durchgeführte Analytik über eine Gelegenheitsversorgung hinausgeht. Zudem wurde, um sich einen Überblick über den derzeitigen Versorgungsstand zu schaffen, 15 Labore, die *SMN1/SMN2* – Genanalysen mit MLPA-Analytik in Deutschland durchführen, hinsichtlich der in dem Labor durchschnittlich im Jahr durchgeführten *SMN1/SMN2* – Genanalysen befragt. Von den 11 Laboren, die eine Rückmeldung gaben, führte nur ein Labor weniger als 20 Analysen im Durchschnitt jährlich durch, 5 Labore zwischen 20 und 30 und 5 Labore über 45 Analysen im Jahr (Spanne 45 – 161). Deshalb wurde die Mindestanzahl von 20 Testungen/ Monat festgelegt, da davon auszugehen ist, dass eine ausreichende Anzahl an Laboren in Deutschland die Mindestmenge von 20 Testungen/ Jahr erfüllen.

In der Regel werden molekulargenetischen Laborleistungen nicht von der Behandlungseinrichtung selbst erbracht, die die Labordiagnostik veranlasst. Um die Anforderungen an die Qualität der Laborleistung nachvollziehbar zu machen, hat die

⁹ 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

¹⁰ K. Vill et al. / One Year of Newborn Screening for SMA – Results of a German Pilot Project; Journal of Neuromuscular Diseases 6, 2019

veranlassende Behandlungseinrichtung ausschließlich mit solchen Laboren eine Kooperationsvereinbarung zu schließen, die die Anforderungen nach § 4 erfüllen. Sie hat dafür von dem durchführenden Labor Nachweise über die im § 4 angeführten Anforderungen, über eine Konformitätserklärung einzuholen und das Nähere im Rahmen der Kooperationsvereinbarung zu regeln.

Zu Absatz 4:

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 § 5 Personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche Personal einschließlich apparativer Ausstattung:

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 Onasemnogen-Abeparvovec betreut und behandelt werden. Der G-BA geht insoweit davon aus, dass die medikamentöse Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec vornehmlich in zugelassenen und nach dieser Richtlinie qualifizierten Krankenhäusern nach § 108 SGB V erfolgt; leistungsberechtigt sind neben den qualifizierten Krankenhäusern allerdings grundsätzlich alle Leistungserbringer, wenn und soweit sie die entsprechenden Anforderungen zur Sicherstellung der qualitätsgesicherten Anwendung zur medikamentösen Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec erfüllen.

Zu Absatz 1

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 Onasemnogen-Abeparvovec 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.

Zu Absatz 2:

Es werden Strukturanforderungen im Hinblick auf personelle und fachliche Anforderungen an die/ den für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Onasemnogen-Abeparvovec verantwortliche Ärztin/ verantwortlichen Arzt und weitere klinisch tätige Ärztinnen oder Ärzte geregelt. Mindestens eine weitere Ärztin oder ein weiterer Arzt in der Einrichtung muss ebenfalls die definierten Anforderungen erfüllen. Die Versorgung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit SMA setzt den Facharztstandard der Fachdisziplin für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie voraus. 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 Onasemnogen-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

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

die verantwortliche Ärztin oder der verantwortliche Arzt und mindestens eine weitere klinisch tätige Ärztin oder ein weiterer klinisch tätiger Arzt eine bezogen auf Vollzeitäquivalente mindestens über eine zweijährige einschlägige Berufserfahrung in einer Behandlungseinrichtung verfügen, die die unter § 3 Absatz 2 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. Die Verfügbarkeit der für die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec verantwortliche Ärztin oder des verantwortlichen Arztes und die Anwesenheit der weiteren klinisch tätigen Ärztin oder des Weiteren klinisch tätigen Arztes mit einschlägiger Berufserfahrung sind unabhängig davon, auf welcher Behandlungseinheit sich die Patientin oder der Patient befindet. Die Verantwortlichkeit des ärztlichen Personals lässt sich auf Grundlage von Organisations- und Dienstplänen der Behandlungseinrichtung abbilden.

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 mit Kenntnissen im Bereich der Neuropädiatrie gesichert sein, welche mit der engmaschigen Überwachung der Patientinnen und Patienten korrespondiert. Auch ein Arzt ohne Facharzttitel kann eine qualitativ hochwertige, dem Facharztstandard entsprechende Behandlung gewährleisten, wenn er das erforderliche Wissen und die entsprechende Erfahrung aufweist. Das schließt somit auch Assistenzärzte nicht von der Behandlung aus. 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 unverzüglich am Patienten verfügbar sein muss.

Bei Onasemnogen-Abeparvovec handelt es sich um einen neuartigen Therapieansatz, zu dem derzeit noch wenig Erfahrungen vorliegen. Es ist deshalb erforderlich, das ärztliche Personal, welches in die Behandlung der Patientinnen und Patienten eingebunden ist, zu sensibilisieren um auf bekannte, insbesondere aber auch auf mögliche unbekanntere unerwünschte Ereignisse ein besonderes Augenmerk zu legen. Zudem kommt es zu einer Freisetzung (Shedding) von Onasemnogen-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 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 3:

In Absatz 4 wird die Verfügbarkeit von weiteren Fachdisziplinen geregelt. Vor der Therapieentscheidung muss der Gesamtzustand der Patienten und Patientinnen unter Einbeziehung der kinder-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-Abeparvovec 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, der Leberwerte oder der 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 bzw. die Patientinnen 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/ der Patientin 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 4:

Im Rahmen der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec 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 Onasemnogen-Abeparvovec 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 § 6 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-Abeparvovec 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 Pflegeberufegesetz mit den bisherigen Berufsbezeichnungen nach dem Krankenpflegegesetz. Insoweit sollen zeitnah Anpassungen an das Pflegeberufegesetz 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.

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

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

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

Zu Absatz 2:

Bei der SMA handelt es sich um eine vorrangig den Bewegungsapparat betreffende Erkrankung. Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten müssen, um valide physiotherapeutische Befunderhebung durchzuführen, Erfahrungen in der Behandlung und Befunderhebung von Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen verfügen sowie mit den standardisierten motorischen Funktionstests vertraut 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. Diese Expertise kann durch nachgewiesene Teilnahme an Kursen zu motorischen Funktionstests erlangt werden. 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. Da bei der Durchführung der Tests stets ein Beurteilungsspielraum zu berücksichtigen ist, ist es erforderlich, das Ausmaß der Variabilität durch hinreichende Erfahrung möglichst gering zu halten.

Die an der Behandlung beteiligten Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten sollen insbesondere Erfahrungen in der Therapie von Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen vorweisen. Die Heterogenität des Symptombildes in Abhängigkeit von Alter, Entwicklungsstand sowie Schwere der Erkrankung der Patientinnen und Patienten und die unterschiedlichen Therapiestrategien in der physikalischen Therapie verschiedener neuromuskulärer Erkrankungen, können sich erst über einen bestimmten Erfahrungszeitraum darstellen und praktizieren lassen. Eine zweijährige Erfahrung in dieser Altersklasse mit den entsprechenden Indikationen soll sicherstellen, dass ein breites Spektrum an Funktionseinschränkungen in unterschiedlichen Ausprägungen bekannt ist, um Hinblick auf den Therapieerfolg und den motorischen Funktionen die erforderlichen therapeutischen Maßnahmen durchzuführen.

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 durch Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten, die Erfahrungen in der Therapie von Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen haben, werktäglich gewährleistet sein muss.

Zu Absatz 3:

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. Diese Betreuung ist insbesondere in den Behandlungseinrichtungen sicherzustellen, in denen die Therapieentscheidung getroffen wird und die für die Anwendung von Onasemnogen-Abepravovec verantwortlich sind.

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

Zu §7 Anforderungen an Therapieentscheidung:

Zu Absatz 1:

Es ist sicherzustellen, dass alle Anwendungsvoraussetzungen für die Behandlung mit Onasemnogen-Abepravovec vorliegen.

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 Onasemnogen-Abepravovec ausgewählt werden. Ärztinnen und Ärzte, die

die finale Therapieentscheidung auch mit Blick auf die unklare Langzeiterfahrung treffen und in diesem Zusammenhang die Beratung zu alternativen 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 § 5 Abs. 2 Satz 1 und 2 verfügen. Um die unter § 4 Absatz 4 beschriebenen Komplikationen durch potentielle Nebenwirkungen bei einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparovovec oder aufgrund des Krankheitsfortschrittes der SMA hinreichend zu berücksichtigen, sollen die Befunde der entsprechenden Ärztinnen und Ärzte der pädiatrischen Kardiologie und Pneumologie sowie die Laborwerte 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 § 8 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

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 Onasemnogen-Abeparovovec berücksichtigt werden.^{1,2}

Zu Absatz 2:

Da im Falle eines Auftretens von akuten spezifischen Nebenwirkungen oder Symptomen, die im Zusammenhang mit der Behandlung der SMA stehen, beispielsweise Atemversagen, ein Zugang zur pädiatrischen Intensivmedizin notwendig ist, muss am gleichen Standort der Onasemnogen-Abeparovovec-Behandlung eine pädiatrische Intensivmedizin vorgehalten werden. Insbesondere muss die pädiatrische Intensivmedizin Beatmungsgeräte (zur invasiven und nicht-invasiven Beatmung) vorrätig halten, welche eine altersgerechte Beatmung ermöglichen. Dabei ist ausreichend, wenn die Intensivmedizin innerhalb eines Flächenstandortes zur Behandlungseinheit, 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, die aus mehreren nicht zusammenhängenden Gebäuden bzw. Gebäudekomplexen bestehen, wobei der Abstand zwischen den äußeren Gebäuden nicht mehr als 2000 m Luftlinie betragen.

Zu Absatz 3:

Der Behandlungsablauf bei einer Therapie mit Onasemnogen-Abeparovovec beginnt mit einer komplexen Diagnosestellung, der Applikation des Arzneimittels und zieht eine langfristige Nachbeobachtung nach sich. Die Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen kann 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 im Zusammenhang zur Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec 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. Ebenso kommt der Nachsorge der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec 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 Onasemnogen-Abeparvovec – Therapie regeln. Hierbei sind insbesondere Vorgaben zu möglichen Zusammenarbeit zu spezifizieren. Vor dem Hintergrund der Erfassung von Registerdaten sind auch diesbezüglich Regelungen in den SOP zu den Zeiträumen der Wiedervorstellung zu treffen.

Zu Absatz 4

Um den Austausch zwischen ärztlichem und nicht-ärztlichem Personal sicherzustellen, sollen täglich Visiten mit dem genannten Personal stattfinden. Sinn und Zweck der Regelung ist vor allem die Qualität der Behandlung zu gewährleisten.

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 Visite diese Beobachtungen teilen.

Vor dem Hintergrund eines interdisziplinären Behandlungskonzeptes und der vulnerablen Patientengruppe sollen, sofern angezeigt, andere Bereiche sowie Physiotherapeuten und -therapeutinnen teilnehmen. Der klinische Zustand der Patientin/des Patienten sowie das abgesprochene therapeutische Vorgehen sind in der jeweiligen Patientenakte zu dokumentieren

Zu § 9 Anforderungen an die Nachsorge:

Zu Absatz 1 und 2:

Bei der Onasemnogen-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 Behandlungs-Einrichtung, die Onasemnogen-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 sowie aus dem Stellungnahmeverfahren.

Das Nachbeobachtungsprogramm der EMA von Onasemnogen-Abeparvovec umfasst 15 Jahre, weshalb für eine qualitätsgesicherte klinische Praxis auf eine Nachbeobachtung von mind. 15 Jahren abgestellt wird.

Ab dem 5. Jahr wird eine 1 mal jährliche Untersuchung als hinreichend erachtet.

Laut Fachinformation erfolgt nach der Infusion von Onasemnogen-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 Onasemnogen-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 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. Im Rahmen der klinischen Praxis ist jede Vorstellung der Patientin/ des Patienten zu dokumentieren.

Zu § 10 Personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche Personal und die Behandlungseinrichtung:

Zu Absatz 1:

Angesichts der möglichen Nebenwirkungen und motorischen Entwicklung während des ersten Jahres nach der Onasemnogen-Abeparvovec-Therapie, wird es für diesen entsprechenden Behandlungszeitraum als erforderlich angesehen, dass Patientinnen und Patienten, nur in bzw. an einer an eine Behandlungseinrichtung, in der Onasemnogen-Abeparvovec angewendet wird, angeschlossenen oder mit dieser ausweislich einer abgeschlossenen Kooperationsvereinbarung kooperierenden ambulanten Einrichtung oder Hochschulambulanz ärztlich im Rahmen der Nachsorge der Onasemnogen-Abeparvovec-Therapie betreut werden. Dadurch wird sichergestellt, dass die erforderlichen therapeutischen Maßnahmen, die insbesondere während der 4-Wochen Nachbeobachtungszeit auftreten können, ohne Verzögerung eingeleitet werden können. Da die meisten Patienten auch nach der Anwendung der Gentherapie noch von einer erheblichen Krankheitslast betroffen sein können, sollten die Behandlungszentren in der Nachsorge bis zu einem Jahr in der Lage sein, eine geeignete multidisziplinäre Behandlung sicherzustellen². Dies spiegeln auch die im ersten Jahr engmaschigeren empfohlenen Kontrollen¹ wider. Insbesondere im ersten Jahr nach der Anwendung ist der Therapieerfolg und mögliche Abweichungen von der zu erwartenden Entwicklung des Kindes sorgfältig zu beobachten und bei Bedarf auf Basis der Erfahrung mit anderen behandelten Fällen ggf. notwendige Maßnahmen einzuleiten. Auf die in der Behandlungseinrichtung, in der Onasemnogen-Abeparvovec angewendet wird, 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, die auch die Onasemnogen-Abeparvovec - Therapie durchgeführt hat, jederzeit ein Abgleich mit den im Rahmen der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erhobenen Befunde möglich.

Zu Absatz 2:

Angesichts der vulnerablen Patientengruppe, des komplexen Krankheitsbildes, des fortbestehenden Nebenwirkungsrisikos und des progredienten Krankheitsverlaufes wird es als erforderlich angesehen, dass eine ärztliche Betreuung im Rahmen der Nachsorge nach einem Jahr 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 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. Da die Patientinnen und Patienten

in der Nachsorge in der Regel älter als ein Jahr sind, kommt die Anforderung, dass Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten unter einem Lebensjahr vorliegen müssen, nicht zur Anwendung.

Zu § 11 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation in der Nachsorge:

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.

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 C - Weitere Maßnahmen zur Sicherung der Prozess- und Ergebnisqualität:

§ 12 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 § 13 wissensgenerierende Versorgung:

Gemäß Zulassungsaufgaben ist für Onasemnogen-Abeparvovec 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 folgende Angaben:

- Vortherapien und Folgetherapien
- Nebenwirkungen
- motorische Funktion (durch standardisierte Tests z.B. CHOP-INTEND, HFMSE, RULM, 6MWT, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung)
- respiratorische Funktion, (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung)
- bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, nicht orale Ernährungsunterstützung)
- weitere Komplikationen der Erkrankung
- Gesamtüberleben.

In allen Phasen der Behandlung ist es geboten, dass die beteiligten Behandlungseinrichtungen (nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser sowie an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmende Leistungserbringer) strukturelle Vorhaltungen gewährleisten, um die wissengenerierende Versorgung in diesem seltenen Krankheitsfeld generell und in Bezug auf die Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec im Speziellen zu fördern (vgl. dazu einleitende Ausführungen).

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.

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 in einem Register zusammengeführt und zum Nutzen der Patienten und zur Verbesserung der Qualität der Versorgung ausgewertet werden können.

Der wissenschaftliche Fortschritt in der Neurologie hat zahlreiche Implikationen für die zukünftige Patientenversorgung. Um die Herausforderungen in der Verknüpfung von klinischen, evidenzbasierten neuen Erkenntnissen unmittelbar in den klinischen Alltag zu übertragen und um Daten für die Wissensgenerierung beizutragen, 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.

(2) 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 entsprechend geschult sind. Deshalb gelten die Anforderungen an die physiotherapeutische Betreuung entsprechend § 6 Absatz 2 Satz 1 und 2. Auf die Ausführungen zu § 6 Absatz 2 Satz 1 und 2 wird verwiesen.

Zu § 14 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 Onasemnogen-Abeparvovec als Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes ausschließlich von Behandlungseinrichtungen angewendet werden, die die vom Gemeinsamen Bundesausschuss beschlossenen Mindestanforderungen in diesem Beschluss erfüllen.

Zu Absatz 2:

Die Nachsorge der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec, darf nicht durch Leistungserbringer erfolgen, die die jeweiligen Mindestanforderungen nach den Abschnitten B und C nicht erfüllen.

Zu Absatz 3:

Die Kontrolle der Erfüllung der Mindestanforderungen in den ambulanten Einrichtungen erfolgt durch die Kassenärztlichen Vereinigungen.

Zu Absatz 4:

Die Kontrollen in den Krankenhäusern erfolgen auf der Grundlage der MD-Qualitätskontroll-Richtlinie (MD-QK-RL).

Zu § 15 Übergangsbestimmungen

Zu Absatz 1:

Haben Leistungserbringer bereits vor dem Inkrafttreten des Beschlusses Onasemnogen-Abeparvovec angewendet oder mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelte Patientinnen oder Patienten im Rahmen der Nachsorge behandelt, haben diese die Mindestanforderungen erstmals 6 Monate nach Bundesanzeiger - Veröffentlichung nachzuweisen.

Zu Absatz 2:

Aufgrund der für die Mindestfallzahlen zugrunde gelegten Zeiträume von vollen Kalenderjahren kann die Zugrundelegung der letzten 3 oder 5 Kalenderjahre, die der Arzneimittelanwendung vorausgegangen sind, zu ungerechtfertigter Nichteinbeziehung von Behandlungseinrichtungen im Hinblick auf die Erfahrungswerte nach § 3 führen. Aus diesem Grund erweitert Absatz 2 die möglichen Einbeziehungszeiträume in Ausübung des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes.

Zu § 16 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 Bundesinstituts 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 (Änderungen, Ergänzungen, Ersetzungen oder Streichungen) in § 1 Absatz 3 sowie § 3 Absatz 1, wodurch der Kerngehalt der Richtlinie bzw. Regelungen nicht tangiert wird.

3. Änderungen am Beschlussentwurf aus dem Stellungnahmeverfahren

In Folgenden werden die Anpassungen und Änderungen des Beschlusses aufgeführt:

Ergänzungen werden unterstrichen, Streichungen werden als gestrichene Passagen abgebildet. Verschiebungen einzelner Absätze sowie die Anpassungen der Verweise haben lediglich regelungssystematische Gründe und werden nicht weiter adressiert.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich im Einzelnen insbesondere folgende Änderungen ergeben:

Allgemeines:

Zusammenfassung der Abschnitte B, C und D in einen Abschnitt B

Die Zusammenfassung der Qualitätsanforderungen in einen Abschnitt B und Auflösung vormaligen Abschnitte B - D soll der Forderung der Stellungnehmer Rechnung tragen, die Anforderungen übersichtlicher zu gestalten und Redundanzen mit gleichlautenden Anforderungen vermeiden. Sofern es sich um spezielle Anforderungen an eine Behandlungseinrichtung handelt, die einen spezifischen Abschnitt der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec adressiert, wurde dies entsprechend klargestellt.

Zu §1 Absatz 1

Mit diesem Beschluss werden Mindestanforderungen und sonstige Anforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität bei der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit spinaler Muskelatrophie, bei denen Onasemnogen-Abeparvovec, ein Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP), angewendet werden soll, festgelegt.

Es handelt sich hierbei um eine redaktionelle Überarbeitung. Es wird konkretisiert, dass es sich bei Onasemnogen-Abeparvovec um ein Arzneimittel für neuartige Therapien handelt.

Zu §1 Absatz 3

Einführung einer Anlage 1 zur Abbildung der ICD-10-Codierungen
[...] (G12.0, G12.1 nach ICD-10-GM-2020; Anlage 1 Nr.1).[...]

Mit dieser Änderung wird den Stellungnahmen Rechnung getragen, dass zur besseren Übersichtlichkeit und aus Konsistenzgründen zu anderen QS-Richtlinien, die im Beschluss enthaltenen ICD-10- und, sofern vorhanden, OPS-Codes in einer separaten Anlage gelistet werden sollen.

Zu §2 Absatz 2

¹Adressaten ~~dieser Richtlinie~~ dieses Beschlusses sind nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser sowie an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmende Leistungserbringer (Behandlungseinrichtungen). ²Die Anforderungen an die Behandlungseinrichtungen im Sinne dieses Beschlusses werden in den §§ 3 ff. festgelegt.[...]

Es wird klargestellt, dass es sich um einen Einzelbeschluss handelt, der Bestandteil der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie – ATMP-QS-RL) sein wird.

In den Stellungnahmen wurde vorgetragen, dass weitere Leistungserbringer, wie beispielsweise sozialpädiatrische Zentren nach §119 SGB V, die vom Beschluss umfasst sein können, explizit erwähnt werden sollten. Eine erweiterte Listung von

Behandlungseinrichtungen wird nicht für erforderlich angesehen, da bereits durch die Definition der Krankenhäuser und der Leistungserbringer der vertragsärztlichen Versorgung das gesamte Spektrum der Leistungserbringer als umfasst anzusehen ist, sofern sie die Anforderungen nach §§ 3 ff. erfüllen. Dies wird durch den eingefügten Satz 2 konkretisiert.

Zu § 1 Absatz 4:

„Sofern nichts Abweichendes bestimmt, bedeutet jederzeitige Verfügbarkeit im Sinne dieses Beschlusses ~~eine Verfügbarkeit von 24 Stunden an 7 Tagen pro Woche~~, dass sich das vorzuhaltende ärztliche oder nicht-ärztliche Personal während des Dienstes an einem vom Arbeitgeber bestimmten Ort aufhält, um im Bedarfsfall innerhalb kürzester Zeit ihre bzw. seine volle Arbeitstätigkeit aufzunehmen. Werktägliche Dienstzeit umfasst die Wochentage von Montag bis Freitag mit Ausnahme der gesetzlichen Feiertage(Werktage). Rufbereitschaft im Sinne dieses Beschlusses bedeutet, dass das Personal mit der entsprechenden Qualifikation nicht zwingend an einem vom Arbeitgeber bestimmten Ort anwesend sein muss, aber jeder Zeit erreichbar ist, sodass auf Abruf eine unverzügliche Verfügbarkeit innerhalb von maximal 30 Minuten am Patienten gewährleistet werden kann.“

Mit dieser Veränderung wird den Stellungnahmen Rechnung getragen, innerhalb welcher hervorgebracht wurde, dass es einer Vorgabe von Minutenwerten zur Sicherstellung der Verfügbarkeit im Bedarfsfall nicht bedürfe. Insofern handelt es sich bei einer Rufbereitschaft um eine *Mindestanforderung*. Leistungserbringer sind auf Grundlage dieser Anforderung verpflichtet, im Rahmen einer Rufbereitschaft die erforderlichen Vorkehrungen zu treffen, um die Verfügbarkeit zu gewährleisten. Es wird vorausgesetzt, dass das Personal auf Abruf unverzüglich am Patienten verfügbar ist. Von einer zeitlichen Konkretisierung wird abgesehen.

Zu § 1 Absatz 4:

¹Eine Station Behandlungseinheit ist die kleinste bettenführende organisatorische Einheit in der Patientenversorgung am Standort eines Krankenhauses, die auch für Dritte räumlich ausgewiesen und anhand einer ihr zugewiesenen individuellen Bezeichnung identifizierbar ist.

²Auf einer Station Behandlungseinheit werden Patientinnen und Patienten entweder in einem medizinischen Fachgebiet oder interdisziplinär in verschiedenen Fachgebieten behandelt.

³Ausgenommen hiervon ist die Intensivstation, welche im Beschluss gesonderten Qualitätsanforderungen unterstellt ist.

Aufgrund des derzeitigen Wandels von organisatorischen Einheiten in Krankenhäusern wird vorliegend der Begriff der Station mit dem Begriff der Behandlungseinheit ersetzt. Die Behandlungseinheit dient als Bezugsgröße für die in dem Beschluss festgelegten Anforderungen an die Qualifikation der Ärzteschaft und des Pflegepersonals sowie für die Dienstpläne. Es ergeben sich in den nachfolgenden §§ entsprechende Folgeänderungen, indem „Station“ mit dem Wort „Behandlungseinheit“ ersetzt wird.

Zu Abschnitt B

Anforderungen ~~vor~~ im Zusammenhang mit der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec

Folgeanpassung aufgrund der Auflösung der separierten Anforderungen an die einzelnen Behandlungsabschnitte

Zu § 3

~~Personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche Personal~~ Anforderungen an die Erfahrung in den Behandlungseinrichtungen

Folgeanpassung aufgrund der Auflösung der separierten Anforderungen an die einzelnen Behandlungsabschnitte. In diesem § wurden nunmehr zusammenfassend alle Anforderungen

an die Behandlungseinrichtungen verortet, die zuvor im § 3 und vormaligen § 13 verortet waren.

Zu § 3 Absatz 2

Die Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und Anwendung von Onasemnogen-Abepravovec erfolgt, muss neben den Anforderungen nach Absatz 1 über Erfahrung mit der medikamentösen Therapie der SMA, dokumentiert durch den Einsatz zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie zugelassener Medikamente bei ≥ 15 Fällen innerhalb von 3 Jahren, davon müssen mindestens 5 Patientinnen und Patienten im ersten Lebensjahr mit einer ~~der~~ Therapie begonnen haben.

Zu § 4 Absatz 1

Zur Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen müssen folgende ~~Bedingungen~~ Behandlungseinrichtungen folgende Anforderungen durch entsprechende strukturelle Vorhaltungen ~~erfüllt sein~~ erfüllen:

Es handelt sich hierbei um eine redaktionelle Überarbeitung.

Zu § 4 Absatz 2

¹ Die Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung und Anwendung von Onasemnogen-Abepravovec erfolgt, hat ~~organisatorische Vorkehrungen zu treffen~~ entsprechende Ressourcen vorzuhalten, damit Patientinnen und Patienten mit Spinaler Muskelatrophie mit Überweisung aufgrund des ~~Verdacht~~ Nachweises einer Mutation des SMN-1-Gens unverzüglich, spätestens innerhalb von drei Werktagen nach Kontaktaufnahme vorstellig werden können. ²Hierzu kann die Behandlungseinrichtung mit weiteren Behandlungseinrichtungen kooperieren, die die Anforderungen nach den §§ 3 erfüllen, um eine Verweisung vornehmen zu können.

Hierbei handelt es sich um die Zusammenfassung der Anforderungen aus den vormaligen § 5 und § 11 Abs. 3.

Aus den Stellungnahmen wurde deutlich, dass eine Vorhaltung von Ressourcen zur Terminvergabe ausschließlich aufgrund eines Verdacht auf SMA zu einer Überforderung des Systems führen kann. Aus diesem Grund wurde das Vorliegen eines entsprechenden Mutationsnachweises des *SMN-1-Gens* als Voraussetzung für die Terminvergabe geregelt sowie die Möglichkeit der Kooperation und Weiterverweisung übernommen.

Zu § 4 Absatz 2

Darstellung der Änderungen in Abhängigkeit von Beratung:

- Angemessene Anzahl an Testungen.
- Einfügung einer Anlage 2 als Mustervorlage für eine Konformitätserklärung

§ 4 Absatz 7 wird gestrichen und verortet

§ 5 wird gestrichen und verortet zu §4 Absatz 2

§ 6 wird zu **§ 5** neu

§ 6 (neu § 5) Absatz 1

Die Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen für eine mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelbare SMA gemäß § 4 muss durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie erfolgen.

Bei der Einfügung dieses Absatzes handelt es sich um eine Folgeanpassung aufgrund der Auflösung der separierten Anforderungen an die einzelnen Behandlungsabschnitte.

Zu § 6 (neu § 5) Absatz 2

In der Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung und Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt, muss abweichend von der Anforderung nach Absatz 1 die für die Anwendung Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung verantwortliche Ärztin oder der verantwortliche Arzt und mindestens eine weitere klinisch tätige Ärztin oder ein weiterer klinisch tätiger Arzt in der Einrichtung müssen Fachärztinnen oder Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie sein.² Die ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung Ärztinnen oder Ärzte nach Satz 1 müssen bezogen auf Vollzeitäquivalente [...]“

Mit dieser Veränderung soll klargestellt werden, dass die Qualifikation nicht zwangsläufig von dem Leiter der entsprechenden Behandlungseinheit und seiner Stellvertretung erfüllt werden müssen, sondern die Qualifikationen von der Ärztin oder dem Arzt in der Behandlungseinrichtung zu erfüllen sind, welcher verantwortlich für die Behandlung der Patientinnen oder Patienten mit Onasemnogen-Abeparvovec ist sowie einem weiteren klinischen Arzt.

Zu § 6 (neu § 5) Absatz 5

In der Behandlungseinrichtung, in der die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt, muss bei der Verlegung auf die Intensivstation durch organisatorische Vorkehrungen sichergestellt sein, dass täglich eine Visite durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie auf der Intensivstation durchgeführt wird, der oder die in die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Onasemnogen-Abeparvovec eingebunden ist und die Anforderungen nach Absatz 2 erfüllt.³ Mit dieser Ärztin bzw. diesem Arzt ist das Behandlungskonzept auf der Intensivstation abzusprechen.⁴ Die Durchführung der Visite nach Satz 1 sowie die Ergebnisse nach Satz 2 sind nachweislich in der Patientenakte zu dokumentieren.

Die Konkretisierung „und die Anforderungen nach Absatz 2 erfüllt“ erübrigen sich aufgrund der in Absatz 1 vorgenommenen Änderungen.

Es ist davon auszugehen, dass im Rahmen der Visite ein Informationsaustausch zwischen den Fachdisziplinen auf der Intensivstation und den für in die Behandlung eingebundenen Ärzten erfolgt. Der Satz 3 ist deshalb zu streichen. Bei Satz 4 handelt es sich um eine entsprechende Folgeänderung.

Zu § 7 (neu § 6) Absatz 1

²In jeder Jede Schicht auf der Station Behandlungseinheit, auf der die Behandlung von Patienten und Patientinnen mit Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt, ist sicherzustellen, dass wird durch ein/e Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger/in geleitet anwesend ist.

Mit diesen Änderungen wird der in den Stellungnahmen vorgebrachte Aspekt, dass die im Beschlussentwurf definierten Anforderungen an die Qualifikation der Pflegekräfte zu hoch und nicht erfüllbar seien gleichzeitig jedoch das Vorhandensein erfahrener Pflegefachkräfte notwendig ist, adressiert.

Zu § 7 (neu § 6) Absatz 2

¹ ~~In den Behandlungseinrichtungen im Sinne dieses Beschlusses ist sicherzustellen, dass die Durchführung der standardisierten motorischen Funktionstests gemäß Absatz 1 ist durch Physiotherapeutinnen/ Physiotherapeuten mit mindestens zweijähriger Erfahrung in der physiotherapeutischen Diagnostik und Behandlung von Kindern im Sinne dieses Beschlusses Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen erfolgt sicherzustellen.~~ ² Sie müssen in der Durchführung von standardisierten, krankheits-spezifischen Muskelfunktionstests (z.B. CHOP-INTEND, HFMSE, RULM, 6MWT) geschult sein. ~~und praktische Expertise in der Anwendung der Testverfahren vorweisen können.~~ ³ Die Qualifikation ist durch entsprechende Nachweise zu dokumentieren (z.B. ~~praktische Erfahrung im Rahmen von klinischen Studien, Dokumentation der Durchführung der Test bei mind. 5 Patientinnen und Patienten~~ und nachgewiesene Teilnahme an Kursen über motorische Funktionstests). Die an der Behandlung beteiligten Physiotherapeutinnen oder Physiotherapeuten sollen über mindestens zweijährige Erfahrungen in der physiotherapeutischen Diagnostik und Behandlung von Kindern im Sinne dieses Beschlusses Patienten und Patientinnen mit neuromuskulären Erkrankungen verfügen.

⁴ Die physiotherapeutische Kompetenz nach Satz 1- 4 kann durch eigenes Personal oder nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 durch Kooperation vorgehalten werden. ⁵ Die physiotherapeutische Kompetenz nach Satz 4 ist in einem Umfang vorzuhalten, dass werktäglich eine physiotherapeutische Betreuung gewährleistet werden kann. ~~⁶ Diese ist in der Patientenakte zu dokumentieren.~~

Der Absatz wurde aufgrund der Auflösung und Zusammenführung der Abschnitte B und C umstrukturiert. Die Anforderungen an die Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten wurde in den Abschnitt „Anforderungen an das nicht- ärztliche Personal“ verortet und die erforderlichen Qualifikationen und Verfügbarkeiten differenziert nach

- Behandlung oder
- Durchführung der motorischen Funktionstests.

Auf Basis der Stellungnahmen wurde deutlich, dass die werktägliche Verfügbarkeit von entsprechend qualifiziertem physiotherapeutischen Personal eine nicht erfüllbare Anforderung sei, weshalb auf den Nachweis der praktischen Erfahrung in der Behandlung und Durchführung der motorischen Tests verzichtet wurde. Der Nachweis für die Qualifikation in der Durchführung von standardisierten, krankheits-spezifischen Muskelfunktionstests ist nicht erforderlich für Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten, die die werktägliche Behandlung der Patientinnen und Patienten durchführen, sondern wurde auf die Befunderhebung beschränkt. Die werktägliche Verfügbarkeit des physiotherapeutischen Personals ist nur für die in die Behandlung einbezogenen Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten sicherzustellen. Ebenso wurde auf die Dokumentation der werktäglichen Behandlung in der Patientenakte verzichtet.

Durch die Ersetzung der Wörter „Patientinnen und Patienten“ durch „Kindern im Sinne dieses Beschlusses“ soll klargestellt werden, dass die physiotherapeutische Expertise in der in diesem Beschluss adressierten Altersgruppe (Kinder bis 2 Jahre) insbesondere vorhanden sein muss.

Zu §8 (neu § 9 Absatz 4) Absatz 1 und 2

~~(1) An jedem Werktag soll eine Teambesprechung stattfinden, an der Fachärztinnen oder Fachärzte für Kinder und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie sowie Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger/innen immer teilzunehmen haben.~~ (4) ¹ In der Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung und Anwendung von Onasemnogen-Abepravovec erfolgt, müssen spezifische SOP mit Vorgaben zur Durchführung einer täglichen Visite, an welcher sowohl das ärztliche als auch das nicht-ärztliche Personal teilnimmt, vorhanden sein, eingehalten und vorgelegt werden.

² Die anderen in § 5 Absatz 4 genannten Bereiche sowie Physiotherapeutinnen oder Physiotherapeuten sollen bei Bedarf hinzugezogen werden. ²Bei jeder Teambesprechung Visite sollte die Anwesenheit der Teilnehmenden protokolliert und in der jeweiligen Patientenakte der klinische Zustand und das abgesprochene Behandlungskonzept dokumentiert werden.

Aus den Stellungnahmen wurde deutlich, dass der Unterschied zwischen einer Teambesprechung und einer Visite nicht deutlich sei und ob die Teambesprechung zusätzlich zu einer Visite erfolgen soll. Da Regelungsziel ein täglicher Informationsaustausch der an der Behandlung Beteiligten sein soll, ist dieser Informationsaustausch auch im Rahmen einer Visite möglich. Deshalb wurde das Wort „*Teambesprechung*“ durch das Wort „*Visite*“ ersetzt. Da eine Visite ist jedoch üblicherweise in einem Krankenhaus täglich erfolgt wurde „*werktätlich*“ durch „*tätlich*“ ersetzt. Zudem ist bei einer Visite die Dokumentation der Anwesenheit nicht erforderlich.

§ 10 (neu § 7) Anforderungen an die Therapieentscheidung

¹Die Entscheidung für die Therapie mit Onasemnogen-Abeprarvec muss durch Fachärztinnen oder Fachärzten für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie, die die Anforderungen nach §6 Abs.1. Satz 2 § 5 Absatz 2 Sätze 1 und 2 erfüllen, und unter Einbindung der Laborbefunde sowie der kinder-kardiologischen und -pneumologischen Befunde erfolgen. ²Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

~~Befunde mindestens folgender Fachdisziplinen festgestellt werden:~~

- ~~• pädiatrische Kardiologie~~
- ~~• Pädiatrische Pneumologie~~

In den Stellungnahmen wurde vorgetragen, dass in der Therapieentscheidung nicht nur die Kardiologie oder die Pneumologie eine Rolle spielen, sondern ebenso die molekulargenetischen Untersuchungen und die Leberwerte. Um klarzustellen, dass diese bereits durch die Fachinformation vorgeschriebenen Anforderungen selbstverständlich ebenso in die Abwägungsentscheidung einzubeziehen sind, wurden die Laborbefunde sowie die Berücksichtigung der Fachinformation explizit erwähnt.

§ 11 Absatz 3 und 4 (neu § 8) Anforderungen an Infrastruktur und Organisation

entfällt

Diese Änderungen erfolgen vor dem Hintergrund, dass nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens eine gesonderte Nachprüfbarkeit der Empfehlungen der KRINKO und der Gentechniksicherheitsverordnung als nicht erforderlich erachtet werden.

§11 Absatz 5

Entfällt, wurde verortet in § 4

§ 11 Absatz 6 (neu § 9 Abs.3)

Der Absatz wird wie folgt geändert:

Die SOP beinhalten insbesondere - Vorgaben zur engen Kooperation Zusammenarbeit und regelmäßigen Informationspflichten in der Vorbereitung der Behandlung und in der onkologischen Nachsorge mit den vor- und nachbehandelnden Krankenhäusern sowie ambulant tätigen Ärztinnen und Ärzten oder Einrichtungen, • Regelungen zu regelmäßigen Informationspflichten der nach Abschluss der Onasemnogen-Abeprarvec-Therapie in die weitere Behandlung einbezogenen Krankenhäuser sowie ambulant tätigen Ärztinnen und Ärzte oder Einrichtungen, sowie die • Verpflichtung zur Erstellung und Übermittlung eines patientenbezogenen Nachsorgeplans, der alle notwendigen Aspekte der Betreuung der Patientin oder des Patienten im Anschluss an die Onasemnogen-Abeprarvec-Therapie berücksichtigt, und zur Übermittlung des Nachsorgeplans an die nachbehandelnden

Krankenhäuser sowie ambulant tätigen Ärztinnen und Ärzte oder Einrichtungen sowie Angaben in welchen Zeiträumen eine Wiedervorstellung des Patienten in der Behandlungseinrichtung erfolgen soll, und Angaben welche Untersuchungen und Maßnahmen durch die Behandlungseinrichtung vorgenommen werden sollen.

Die Regelung unter Bezugnahme auf das Entlassmanagement wird gestrichen.

Durch diese Änderungen erfolgt die Anpassung des Wortlautes an die vorangegangene Beschlussfassung über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach §136a Absatz 5 SGB V mit gleichlautender Regelung.

§12 (neu §9)

Die Nachsorge in der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec ist mindestens fünf fünfzehn Jahre [...]

Ein Stellungnehmer hat darauf hingewiesen, dass gemäß EPAR die Patientinnen und Patienten bis zu 15 Jahre nachbeobachtet werden. Es sollte demnach spezifiziert werden, ob die Nachsorge der Patienten nach dem 5. Jahr bis mindestens zum 15. Jahr an Zentren, die die personellen, fachlichen und strukturellen Anforderungen stattzufinden hat.

Absatz 3 Satz 2

²Die Nachsorge hat durch regelmäßige Einbestellung des Patienten oder der Patientin innerhalb der folgenden Intervalle nach der Entlassung aus der Behandlungseinrichtung ~~im Sinne von Abschnitt C~~, in der die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt ist, zu erfolgen:

- *innerhalb der ersten vier Wochen: wöchentlich*
- *ab vier Wochen bis zwölf Wochen: alle zwei Wochen,*
- *ab dem vierten bis zum sechsten Monat: monatlich,*
- *ab dem siebten Monat bis ein Jahr: quartalsweise (alle drei Monate) alle vier Monate sowie*
- ~~*ab dem 1. Jahr: alle vier Monate.*~~

Aus den Stellungnahmen ging hervor, dass eine Einbestellung der Patienten ab dem 7. Monat alle 4 Monate als ausreichend angesehen wird.

§ 16 Absatz 4 (neu § 13)

Der Absatz wird gestrichen. Die Anforderung an die Aufklärung der Patienten und Patientinnen über die Möglichkeit der Studienteilnahme an einer anderen Behandlungseinrichtung wird vor dem Hintergrund des Behandlungsziels der Therapie als entbehrlich angesehen.

4. Zu Ziffer III des Beschlusses

Der Beschluss unter Ziffer I. ist Teil der Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V und wird Bestandteil der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie – ATMP-QS-RL).

5. Bürokratiekostenermittlung

„Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.“

6. Verfahrensablauf

Vom Unterausschuss Arzneimittel wurde eine AG Entscheidungsgrundlagen § 136a eingerichtet, welche über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V berät. Der UA AM hat auf Grundlage der Expertenanhörung über die Erforderlichkeit einer QS Maßnahme zur Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie (SMA) beraten und diese konsentiert.

Über den Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V zur Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec 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 20. Januar 2020, 03. Februar 2020, 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.

Die mündliche Anhörung wurde am 22. September 2020 durchgeführt.

Nach Beratung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen in der AG erfolgte die abschließende Beratung der Beschlussvorlage in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 27. Oktober 2020.

Dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) wurden mit Schreiben vom 12.11.2020 die Beschlussunterlagen zur Benehmensherstellung über den Entwurf der Beschlussvorlage über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie (SMA) nach § 136a Absatz 5 Satz 1 SGB V zugeleitet. Mit Schreiben des PEI vom 19.11.2020 wurde das Benehmen hergestellt.

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

AG Entscheidungsgrundlagen 136a	schriftlich	Information über eingegangene Stellungnahmen,
Unterausschuss Arzneimittel	22.09.2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG Entscheidungsgrundlagen 136a	24.09.2020 08.10.2020 22.10.2020	Beratung über die Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	10.11.2020	Beratung der Beschlussvorlage zum Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V und zur Änderung der AM-RL
Plenum	20.11.2020	Beschlussfassung

Berlin, den 20. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken