

# Zusammenfassende Dokumentation

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

Vom 20. November 2020

### Inhalt

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>2</b>
1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Änderungen am Beschlussentwurf aus dem Stellungnahmeverfahren.....	23
4. Zu Ziffer III des Beschlusses.....	30
5. Bürokratiekostenermittlung .....	30
6. Verfahrensablauf .....	30
7. Beschluss .....	32
8. Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	48
<b>B. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ..</b>	<b>59</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	60
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren .....	60
1.2 Mündliche Anhörung.....	60
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen .....	61
2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	61
2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung .....	62
2.3 Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen .....	64
3. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	95
<b>C. Anhang der Zusammenfassende Dokumentation .....</b>	<b>120</b>

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie (SMA) einzuleiten. Bei der Auswertung wurden die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens und der mündlichen Anhörung vorgetragene Argumente gewürdigt.

#### A.1. Allgemeines

##### Maßnahmen der Qualitätssicherung zur Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec:

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 Patientinnen und Patienten im Zusammenhang mit und nach der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec 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-Abeparvovec 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-Abeparvovec 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 11.05.2020<sup>1</sup> sowie als europäisches ad hoc Konsensuspapier<sup>2</sup> zugrunde. Des Weiteren wurden die Anforderungen der Fachinformation und die Informationen aus dem Zulassungsprozess (European public assessment report, Risk management plan<sup>3</sup>) 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-Abeprarvovec 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-Abeprarvovec angewendet werden soll. Onasemnogen-Abeprarvovec 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-Abeprarvovec 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-Abeprarvovec 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-Abeprarvovec, je nach Erkrankungsbild, 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

---

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

<sup>2</sup> 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>.

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

Gentherapie Onasemnogen-Abepravovec 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-Abepravovec, die komplexe Diagnostik für die Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen für die Therapie und die kontinuierliche, langfristige Nachsorge und Begleitung der in der Regel bei Anwendung noch sehr jungen Patientinnen und Patienten machen eine hochspezialisierte Patientenversorgung und eine optimale Struktur- und Prozessqualität der eingebundenen Behandlungseinrichtungen erforderlich. Aufgrund der derzeit noch nicht bekannten Langzeiteffekte in Bezug auf die motorischen Funktionen und potentieller Nebenwirkungen der Gentherapie sind eine entsprechende Vernetzung und hohe Qualitätsanforderungen an die beteiligten Behandlungseinrichtungen erforderlich um einen Therapieerfolg bestmöglich zu unterstützen und auch langfristig aufrechtzuerhalten.

#### Zu Absatz 4:

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

Der G-BA geht davon aus, dass die Anwendung von Onasemnogen-Abepravovec 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-Abepravovec bei diesen Patienten nicht erwiesen ist. Weiterhin besteht wissenschaftlicher Konsens<sup>2</sup>, 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-Abepravovec 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-Abepravovec 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-Abepravovec 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-Abeprarovovec 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 Onasemogen-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 Onasemogen-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 Muskelkranke<sup>4</sup> 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

---

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

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-Abepravovec 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 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-Abepravovec. 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-Abepravovec 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 Verlaufsprognose und Behandlungsoptionen in der klinischen Praxis, auch vor dem Hintergrund des heterogenen Symptombildes, zu erlangen, ist eine Mindestanzahl an behandelten Patientinnen und Patienten mit SMA erforderlich, um eine adäquate Beratung und Behandlung für Patientinnen und Patienten mit SMA sicherzustellen.

Durch die festgelegte Mindestmenge wird die Kompetenz in den Behandlungszentren gebündelt und schließt somit eine Gelegenheitsversorgung unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung und der Komplexität des Erkrankungsbildes aus.

Die vorliegende Festsetzung der Mindestmengen über 3 Kalenderjahre vor Behandlungsbeginn gerechnet erlaubt zufällige 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 <sup>4</sup>

## **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 liefert<sup>5</sup>, wird die umfassende molekulargenetische Diagnostik inklusive der Analyse 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 beeinflusst<sup>9</sup> 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.<sup>1</sup> 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

---

<sup>5</sup> 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.

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-INTEND<sup>6</sup> 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 – Initiative<sup>7</sup> 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 – Initiative<sup>8</sup> geeignet, erforderlich und mit Blick auf die wissengenerierende Versorgung nach § 13 dieses Beschlusses angemessen.

### Zu Absatz 2

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).

---

<sup>6</sup> Children's Hospital of Philadelphia Infant **Test** of Neuromuscular Disorders

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

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

In Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass in Abhängigkeit von der Qualität der durchgeführten molekulargenetischen Tests unterschiedliche Testergebnisse resultierten<sup>9</sup>. Absatz 2 sieht daher vor, dass an die Feststellung der Genkopienzahl des *SMN2* – Gens besondere Anforderungen gestellt werden, um valide Testergebnisse zu gewährleisten. In den Experteninterviews sowie in der wissenschaftlichen Literatur wird beschrieben, dass zur Bestimmung der *SMN2*-Genkopienzahl die MLPA –Analytik den Gold-Standard darstellt<sup>10</sup>.

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 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.

---

<sup>9</sup> 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

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

### 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-) Weiterbildungsordnung<sup>11</sup> 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 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

---

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

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-Abepravovec 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-Abepravovec 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-Abepravovec 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 Symptomenbildes 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-Abeprarvec 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-Abeprarvec 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-Abeprarvec 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-Abeprarvec 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-Abepravovec berücksichtigt werden.<sup>1;2</sup>

### 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-Abepravovec-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-Abepravovec 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-Abepravovec 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-Abepravovec 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 möglicher 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 <sup>1</sup> 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 sicherzustellen<sup>2</sup>. Dies spiegeln auch die im ersten Jahr engmaschigeren empfohlenen Kontrollen<sup>1</sup> 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**

*<sup>1</sup>Adressaten ~~dieser Richtlinie~~ dieses Beschlusses sind nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser sowie an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmende Leistungserbringer*

(Behandlungseinrichtungen). <sup>2</sup>Die 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. Werk tägliche Dienstzeit umfasst die Wochentage von Montag bis Freitag mit Ausnahme der gesetzlichen Feiertage(Werk tage). 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:**

<sup>1</sup>*Eine 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.*

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

<sup>3</sup>*Ausgenommen 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 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-Abepravovec*

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  $\geq 15$  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

*<sup>1</sup> 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 ~~Verdachtes auf eine SMA~~ Nachweises einer Mutation des SMN-1-Gens unverzüglich, spätestens innerhalb von drei Werktagen nach Kontaktaufnahme vorstellig werden können. <sup>2</sup>Hierzu 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 Verdachtes 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.<sup>2</sup> 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.~~*

<sup>3</sup> ~~Mit dieser Ärztin bzw. diesem Arzt ist das Behandlungskonzept auf der Intensivstation abzusprechen.~~ <sup>4</sup>Die Durchführung der Visite nach Satz 1 sowie die Ergebnisse nach Satz 2 sind ~~nachweislich~~ *ist 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**

~~<sup>2</sup>In jeder Jede-Schicht auf der Station-Behandlungseinheit, auf der die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Onasemnogen-Abepravovec 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**

~~<sup>1</sup> 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. <sup>2</sup>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. <sup>3</sup>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 Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen verfügen.~~

~~<sup>4</sup>Die physiotherapeutische Kompetenz nach Satz 1- 4 kann durch eigenes Personal oder nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 durch Kooperation vorgehalten werden. <sup>5</sup>Die physiotherapeutische Kompetenz nach Satz 4 ist in einem Umfang vorzuhalten, dass werktätlich eine physiotherapeutische Betreuung gewährleistet werden kann. <sup>6</sup>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) <sup>1</sup>In der Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung und Anwendung von Onasemnogen-Abeprarvec 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.

<sup>2</sup> Die anderen in § 5 Absatz 4 genannten Bereiche sowie Physiotherapeutinnen oder Physiotherapeuten sollen bei Bedarf hinzugezogen werden. <sup>2</sup>Bei 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 „*täglich*“ ersetzt. Zudem ist bei einer Visite die Dokumentation der Anwesenheit nicht erforderlich.

#### **§ 10 (neu § 7) Anforderungen an die Therapieentscheidung**

<sup>1</sup>Die 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. <sup>2</sup>Die 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-Abeparvovec-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-Abeparvovec-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

<sup>2</sup>*Die 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

## 7. Beschluss



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

Vom 20. November 2020

Der Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. November 2020 folgenden Beschluss zur Qualitätssicherung der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie gemäß § 136a Absatz 5 SGB V beschlossen:

I. **„Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie**

**Inhaltsverzeichnis**

<b>A. Allgemeines</b> .....	<b>34</b>
§ 1 Rechtsgrundlage und Gegenstand des Beschlusses.....	<b>34</b>
§ 2 Allgemeine Bestimmungen.....	<b>34</b>
<b>B. Anforderungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec</b> .....	<b>36</b>
§ 3 Anforderungen an die Erfahrung in den Behandlungseinrichtungen .....	<b>36</b>
§ 4 Anforderungen an Diagnostik sowie Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen.....	<b>36</b>
§ 5 Personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche Personal einschließlich apparativer Ausstattung .....	<b>37</b>
§ 6 Personelle und fachliche Anforderungen an das nicht-ärztliche Personal .....	<b>38</b>
§ 7 Anforderungen an Therapieentscheidung.....	<b>39</b>
§ 8 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation .....	<b>40</b>
§ 9 Anforderungen an die Nachsorge.....	<b>41</b>
§ 10 Personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche Personal in der Nachsorge.....	<b>41</b>
§ 11 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation in der Nachsorge .....	<b>42</b>
<b>C. Weitere Maßnahmen zur Sicherung der Prozess- und Ergebnisqualität</b> .....	<b>42</b>
§ 12 Aufklärung der Patientinnen oder Patienten bzw. ihrer Erziehungsberechtigten ...	<b>42</b>
§ 13 wissensgenerierende Versorgung .....	<b>43</b>
§ 14 Folgen der Nichterfüllung von Qualitätsanforderungen .....	<b>43</b>
§ 15 Übergangsbestimmungen .....	<b>43</b>
§ 16 Jährliche ICD-10-GM- und OPS-Anpassung .....	<b>44</b>
<b>Anlage I zum Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie (ICD10)</b> .....	<b>45</b>
<b>Anlage II zum Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie (Konformitätserklärung)</b> .....	<b>46</b>

## A. Allgemeines

### § 1 Rechtsgrundlage und Gegenstand des Beschlusses

- (1) <sup>1</sup>Der Gemeinsame Bundesausschuss trifft diesen Beschluss als eine Maßnahme zur Qualitätssicherung auf der Grundlage von § 136a Absatz 5 Satz 1 SGB V. <sup>2</sup>Mit diesem Beschluss werden Mindestanforderungen und sonstige Qualitätsanforderungen 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.
- (2) Ziele des Beschlusses sind die Gewährleistung einer qualitativ hochwertigen Versorgung sowie die Sicherstellung einer sachgerechten Anwendung des Arzneimittels im Interesse der Patientensicherheit.
- (3) <sup>1</sup>Die Spinale Muskelatrophie (SMA) im Sinne von Absatz 1 ist eine genetisch bedingte neuromuskuläre Erkrankung, bei der die Mutation in beiden Allelen des *SMN1*-Gens mit einem Verlust der Expression des SMN-Proteins einhergeht (G12.0, G12.1 nach ICD-10-GM-2020; Anlage 1 Nr.1). <sup>2</sup>Onasemnogen-Abeparvovec ist eine rekombinante Adeno-assoziierte Virusvektor-basierte Gentherapie, die eine Kopie des Gens liefert, das für das menschliche SMN-Protein kodiert.
- (4) <sup>1</sup>Zolgensma ist indiziert zur Behandlung von:
  - Patientinnen oder Patienten mit 5q-assoziiierter SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder
  - Patientinnen oder Patienten mit 5q-assoziiierter SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis zu 3 Kopien des *SMN2*-Gens.

<sup>2</sup>Der vorliegende Beschluss orientiert sich mit den nachfolgenden Regelungen an der qualitätsgesicherten Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern mit SMA. <sup>3</sup>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 und deshalb die Anwendung bei Patientinnen und Patienten im Alter von 2 Jahren und älter oder mit einem Körpergewicht von über 13,5 kg einen seltenen Ausnahmefall darstellt, auch wenn das zugelassene Anwendungsgebiet nicht auf eine bestimmte Altersgruppe eingeschränkt ist. <sup>4</sup>Die folgenden Regelungen enthalten keine speziellen Regelungen für Jugendliche und Erwachsene, sind jedoch entsprechend anzuwenden mit der Maßgabe, dass die Hinweise aus der Fachinformation zu verbleibenden Unsicherheiten zum Nutzen-Risiko-Profil, insbesondere zu begrenzten Erfahrungen mit Patientinnen und Patienten im Alter von 2 Jahren und älter oder mit einem Körpergewicht von über 13,5 kg gesondert und nachvollziehbar abzuwägen sind.

### § 2 Allgemeine Bestimmungen

- (1) <sup>1</sup>Adressaten dieses Beschlusses sind nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser sowie an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmende Leistungserbringer

(Behandlungseinrichtungen). <sup>2</sup>Die Anforderungen an die Behandlungseinrichtungen im Sinne dieses Beschlusses werden in den §§ 3 ff. festgelegt. <sup>3</sup>Krankenhäuser müssen die Anforderungen am Standort erfüllen, soweit nichts Anderes bestimmt wird. <sup>4</sup>Es wird die Definition von Krankenhausstandorten gemäß der Vereinbarung nach § 2a Absatz 1 Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) in Verbindung mit dem Standortverzeichnis gemäß § 293 Absatz 6 SGB V zugrunde gelegt.

- (2) <sup>1</sup>Sofern die Erfüllung von Anforderungen nach den folgenden Regelungen auch durch Kooperation zugelassen ist, sind schriftliche Kooperationsvereinbarungen zu schließen. <sup>2</sup>Der Leistungserbringer, der in die qualitätsgesicherte Anwendung von Onasemnogen-Apobparovec nach diesem Beschluss eingebunden ist, ist auch bei Einbindung von Kooperationspartnern für die jeweilige Erfüllung der Anforderungen nach diesem Beschluss verantwortlich. <sup>3</sup>Für jede kooperierende Einrichtung ist eine Ansprechpartnerin oder ein Ansprechpartner zu benennen.
- (3) <sup>1</sup>Die Facharztbezeichnungen richten sich nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch diejenigen Ärztinnen und Ärzte ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen. <sup>2</sup>Soweit nachfolgend nichts Spezielleres geregelt ist, sind Pflegefachkräfte alle Personen, denen die Erlaubnis zum Führen einer Berufsbezeichnung nach dem Krankenpflegegesetz, dem Altenpflegegesetz oder dem Pflegeberufegesetz erteilt wurde. <sup>3</sup>Bei Anforderungen an die Erfahrung des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals erfolgt bei Tätigkeiten in Teilzeit eine Umrechnung der entsprechenden Zeiten auf Vollzeitäquivalente.
- (4) <sup>1</sup>Sofern nichts Abweichendes bestimmt, bedeutet jederzeitige Verfügbarkeit im Sinne dieses Beschlusses, 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. <sup>2</sup>Werktägliche Dienstzeit umfasst die Wochentage von Montag bis Freitag mit Ausnahme der gesetzlichen Feiertage (Werktage). <sup>3</sup>Rufbereitschaft im Sinne dieses Beschlusses bedeutet, dass das Personal mit der entsprechenden Qualifikation nicht zwingend vor Ort anwesend sein muss, aber jederzeit erreichbar ist, sodass auf Abruf eine unverzügliche Verfügbarkeit an Patientinnen und am Patienten gewährleistet werden kann. <sup>4</sup>Eine Schicht im Sinne dieses Beschlusses umfasst sowohl die Tagschicht als auch die Nachtschicht.
- (5) <sup>1</sup>Eine 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. <sup>2</sup>Auf einer Behandlungseinheit werden Patientinnen und Patienten entweder in einem medizinischen Fachgebiet oder interdisziplinär in verschiedenen Fachgebieten behandelt. <sup>3</sup>Ausgenommen hiervon ist die Intensivstation, welche im Beschluss gesonderten Qualitätsanforderungen unterstellt ist.

## **B. Anforderungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec**

### **§ 3 Anforderungen an die Erfahrung in den Behandlungseinrichtungen**

- (1) Eine Behandlungseinrichtung im Sinne dieses Beschlusses muss über folgende Erfahrung in der Behandlung von neuromuskulären Erkrankungen im Allgemeinen und in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie im Speziellen verfügen:
  - Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und Expertise in deren Behandlung dokumentiert durch regelmäßige Behandlungen innerhalb der letzten 5 Jahre und durch die Behandlung von 50 Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen<sup>1</sup> innerhalb der letzten zwölf Monate.
  - Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit SMA, dokumentiert durch die Behandlung von mindestens 20 Fällen mit dieser Diagnose (G12.0, G12.1) innerhalb von 3 Jahren, davon mindestens 5 Patientinnen und Patienten im Alter von weniger als 1 Lebensjahr.
- (2) Die Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt, muss neben den Anforderungen nach Absatz 1 über Erfahrung mit der medikamentösen Therapie der SMA verfügen, dokumentiert durch den Einsatz zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie zugelassener Medikamente bei  $\geq 15$  Fällen innerhalb von 3 Jahren, davon mindestens 5 Patientinnen und Patienten im Alter von weniger als 1 Lebensjahr.
- (3) Abweichend von Absatz 1 und 2 können Erfahrungswerte auch über die Meldung der Behandlung von Patientinnen und Patienten an das SMArtCARE-Register dokumentiert werden.

### **§ 4 Anforderungen an Diagnostik sowie Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen**

- (1) <sup>1</sup>Zur Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen müssen Behandlungseinrichtungen im Sinne dieses Beschlusses folgende Anforderungen durch entsprechende strukturelle Vorhaltungen erfüllen:
  - Vorliegen einer molekulargenetischen Diagnostik bezüglich der Deletion oder Mutation des *SMN1*-Gens inklusive Bestimmung der *SMN2*-Gen-Kopienzahl für das Vorliegen einer SMA, die nicht länger als 12 Monate zurückliegen darf
  - Vorliegen aller gemäß Fachinformation vorgeschriebenen Voraussetzungen, wie z.B.:
    - eines Tests auf AAV9-Antikörpern (Titer nicht über 1:50)

---

<sup>1</sup> Neuromuskuläre Erkrankungen umfassen die Erkrankungen von Motoneuronen, ihrer peripheren Nervenfasern, Störungen der Signalübertragung an der neuromuskulären Synapse sowie Erkrankungen der Muskeln selbst (Sieb JP und Schrank B, 2009).

- Prüfung und ggf. Anpassung des Impfplans
- Beratung über saisonale RSV – Prophylaxe
- Ausschluss von Kontraindikationen
- einer standardisierten motorischen Funktionsdiagnostik gemäß den Empfehlungen zur „Verlaufsbeobachtung und Therapieevaluation bei spinaler Muskelatrophie“ der SMARtCARE Initiative<sup>2</sup>.

<sup>2</sup>Im Übrigen bleiben die einzuhaltenden Anforderungen der amtlichen Fachinformation unberührt.

- (2) <sup>1</sup> Die Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Onasemnogen-Abepravovec erfolgt, hat entsprechende Ressourcen vorzuhalten, damit Patientinnen und Patienten mit Spinaler Muskelatrophie mit Überweisung aufgrund des Nachweises einer Mutation des *SMN1*-Gens innerhalb von drei Werktagen nach Kontaktaufnahme vorstellig werden können. <sup>2</sup>Hierzu kann die Behandlungseinrichtung mit weiteren Behandlungseinrichtungen kooperieren, die die Anforderungen nach den §§ 3 ff. erfüllen, um eine Verweisung vornehmen zu können.
- (3) <sup>1</sup>Die molekulargenetische Diagnostik gemäß Absatz 1 muss in Laboren durchgeführt werden, die die Anforderungen nach § 5 Absatz 1 Satz 2 Nummer 1 bis 4 des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) erfüllen. <sup>2</sup>Das Labor hat ein validiertes Verfahren zur Bestimmung der *SMN2*-Genkopienzahl mittels MLPA-Analytik<sup>3</sup> zu verwenden und muss über Erfahrungen in der Durchführung dieses Verfahrens verfügen, die über eine Gelegenheitsversorgung hinausgeht. <sup>3</sup>Hierfür wird eine Mindestanzahl von 20 Genuntersuchungen pro Jahr als ausreichend angesehen. <sup>4</sup>Die Behandlungseinrichtung darf die molekulargenetische Analytik nur in Laboren durchführen lassen, die die Qualitätsanforderungen erfüllen. <sup>5</sup>Die Behandlungseinrichtung kann die Labordiagnostik selbst durchführen oder nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 durch Kooperationen gewährleisten. <sup>6</sup>Eine Kooperationsvereinbarung ist nur zulässig mit Laboren, die zur Erfüllung der Qualitätsanforderungen eine Konformitätserklärung gemäß Anlage II abgegeben haben.
- (4) Die Feststellung des AAV9-Antikörpertiters hat mittels eines validierten Tests zu erfolgen.

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

- (1) Die Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen für eine mit Onasemnogen-Abepravovec behandelbare SMA gemäß § 4 muss durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie erfolgen.
- (2) <sup>1</sup>In der Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Onasemnogen-Abepravovec erfolgt, muss abweichend von der Anforderung nach Absatz 1 die für die Anwendung von Onasemnogen-Abepravovec verantwortliche Ärztin oder der verantwortliche Arzt und mindestens eine weitere klinisch tätige Ärztin oder ein

<sup>2</sup> Zuletzt abgerufen online 20.07.2020 unter <https://www.smartcare.de/>

<sup>3</sup> MLPA: Multiplex ligation-dependent probe amplification

weiterer klinisch tätiger Arzt Fachärztinnen oder Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie sein. <sup>2</sup>Die Ärztinnen oder Ärzte nach Satz 1 müssen bezogen auf Vollzeitäquivalente über eine mindestens zweijährige einschlägige Berufserfahrung in einer Behandlungseinrichtung verfügen, welche die unter § 3 Absätze 1 und 2 aufgeführten Anforderungen erfüllt. <sup>3</sup>Während werktäglicher Dienstzeit muss die ärztliche Betreuung in der Behandlungseinrichtung, in der Onasemnogen-Abeparvovec zur Anwendung kommt, gemäß Facharztstandard in der Fachdisziplin für Kinder- und Jugendmedizin mit Kenntnissen im Bereich der Neuropädiatrie jederzeit verfügbar sein. <sup>4</sup>Außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist jeweils mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten. <sup>5</sup>Für das ärztliche Personal nach Satz 1 und 3 muss die Teilnahme an einer einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Onasemnogen-Abeparvovec erfolgen. <sup>6</sup>Die Teilnahme an der einrichtungsinternen Schulung nach Satz 5 ist nachweislich zu dokumentieren.

- (3) <sup>1</sup>Ergänzend zu den Anforderungen nach Absatz 2 sind in der Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt, folgende Fachdisziplinen vorzuhalten:

- pädiatrische Kardiologie
- Laboratoriumsmedizin
- pädiatrische Pneumologie

<sup>2</sup>Die Verfügbarkeit der Fachdisziplinen ist durch eigene Fachabteilungen des Krankenhauses oder nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 durch Kooperationen zu gewährleisten. <sup>3</sup>Sofern im Feststellungsbescheid keine entsprechenden Teilgebiete ausgewiesen werden, gelten solche Abteilungen als Fachabteilungen im Sinne des Beschlusses, die organisatorisch abgegrenzt sind, von Ärztinnen oder Ärzten eigenständig verantwortlich geleitet werden und über die apparativen und räumlichen Ausstattungen des jeweiligen Fachbereichs verfügen. <sup>4</sup>Soweit die Verfügbarkeit durch Kooperationen nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 sichergestellt wird, müssen die Leistungen am Ort der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erbringbar sein.

- (4) <sup>1</sup>In der Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und 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. <sup>2</sup>Die Durchführung der Visite nach Satz 1 ist in der Patientenakte zu dokumentieren.

## **§ 6 Personelle und fachliche Anforderungen an das nicht-ärztliche Personal**

- (1) <sup>1</sup>In der Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt, müssen die pflegerisch verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung Pflegefachkräfte mit der Berufsbezeichnung Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger/in<sup>4</sup> sein. <sup>2</sup>In jeder Schicht auf der Behandlungseinheit, auf der die

---

<sup>4</sup> Berufsbezeichnung nach Krankenpflegegesetz (KrPflG).

Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Onasemnogen-Abepravovec erfolgt, ist sicherzustellen, dass ein/e Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger/in<sup>4</sup> anwesend ist.<sup>3</sup>Das einer Behandlungseinheit zugeordnete Personal sowie seine Leitungsstruktur müssen sich den Organisations- und Dienstplänen der Behandlungseinrichtung entnehmen lassen.

- (2) <sup>1</sup>In den Behandlungseinrichtungen im Sinne dieses Beschlusses ist sicherzustellen, dass die Durchführung der standardisierten motorischen Funktionstests zur Diagnostik durch Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten mit mindestens zweijähriger Erfahrung in der physiotherapeutischen Diagnostik und Behandlung von Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen erfolgt. <sup>2</sup>Sie müssen in der Durchführung von standardisierten, krankheitsspezifischen Muskelfunktionstests (z.B. CHOP-INTEND, HFMSE, RULM, 6MWT) geschult sein. <sup>3</sup>Die Qualifikation ist durch entsprechende Nachweise zu dokumentieren (z.B. nachgewiesene Teilnahme an Kursen über motorische Funktionstests). <sup>4</sup>Die an der physiotherapeutischen Behandlung beteiligten Physiotherapeutinnen oder Physiotherapeuten sollen über mindestens zweijährige Erfahrungen in der physiotherapeutischen Behandlung von Kindern im Sinne dieses Beschlusses mit neuromuskulären Erkrankungen verfügen. <sup>5</sup>Die physiotherapeutische Kompetenz nach Satz 1- 4 kann durch eigenes Personal oder nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 durch Kooperation vorgehalten werden. <sup>6</sup>Die physiotherapeutische Kompetenz nach Satz 4 ist in einem Umfang vorzuhalten, dass werktäglich eine physiotherapeutische Behandlung gewährleistet ist.
- (3) <sup>1</sup>In der Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und Anwendung von Onasemnogen-Abepravovec erfolgt, sollen folgende weitere Leistungsbereiche bzw. folgendes Personal verfügbar sein:

- Psychosoziale Betreuung
- Sozialdienst

<sup>2</sup>Die Verfügbarkeit der genannten Leistungsbereiche bzw. des Personals kann auch nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 durch Kooperationen gewährleistet werden. <sup>3</sup>Die Leistungen sollen in der Behandlungseinrichtung zusätzlich zu den Verfügbarkeiten im Bedarfsfall mindestens an einem Tag in der Woche angeboten werden.

## **§ 7 Anforderungen an die Therapieentscheidung**

- (1) Zur Therapieentscheidung für eine Anwendung von Onasemnogen-Abepravovec müssen die Anwendungsvoraussetzungen nach § 4 erfüllt sein.
- (2) <sup>1</sup>Die Entscheidung für die Therapie mit Onasemnogen-Abepravovec muss durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie, die die Anforderungen nach § 5 Absatz 2 Satz 1 und 2 erfüllen, und unter Berücksichtigung der Laborbefunde sowie der kinder-kardiologischen und -pneumologischen Befunde erfolgen. <sup>2</sup>Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. <sup>3</sup>Datum, eingebundene Fachärztinnen oder Fachärzte und Beratungsergebnis sind schriftlich in der Patientenakte zu dokumentieren. <sup>4</sup>Die Abwägungsentscheidung zur Therapieempfehlung für eine Anwendung von Onasemnogen-Abepravovec ist unter Berücksichtigung der Anwendungsvoraussetzungen laut Zulassung, dem anerkannten Stand der

medizinischen Erkenntnisse und der Einschätzung zum patientenindividuellen Nutzen der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec zu begründen und zu dokumentieren.<sup>5</sup>Dabei sind die Hinweise aus der Fachinformation insbesondere zu verbleibenden Unsicherheiten zum Nutzen bei Patientinnen und Patienten mit intensiver Muskelschwäche und respiratorischer Insuffizienz, bei Patientinnen und Patienten unter Dauerbeatmung und bei Patientinnen und Patienten, die nicht schlucken können sowie bei der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei Frühgeborenen vor Erreichen des vollen Gestationsalters nachvollziehbar abzuwägen.

## **§ 8 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation**

- (1) In der Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt, müssen spezifische Standard Operating Procedures (SOP) für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von Komplikationen, den Umgang mit Komplikationen sowie für den Ablauf zur raschen und ungehinderten Verlegung der Patientin bzw. des Patienten auf die pädiatrische Intensivstation (Entscheidungsbefugnis, beteiligte Personen u.a.) vorhanden sein, eingehalten und vorgelegt werden.
- (2) Am Standort, an dem die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Onasemnogen-Abeparvovec stattfindet, befindet sich eine Behandlungseinheit für die pädiatrische Intensivmedizin, die altersgerechte Beatmungsmöglichkeiten vorhält.
- (3) <sup>1</sup>In der Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt, müssen spezifische SOP für die Übergänge zwischen Vorbereitung der Behandlung und Nachsorge zu der Onasemnogen-Abeparvovec - Therapie vorhanden sein, eingehalten und vorgelegt werden. <sup>2</sup>Die SOP beinhalten insbesondere:
  - Vorgaben zur Zusammenarbeit und zu regelmäßigen Informationspflichten in der Vorbereitung der Behandlung und in der Nachsorge mit den vor- und nachbehandelnden Behandlungseinrichtungen
  - Verpflichtung zur Erstellung eines patientenbezogenen Nachsorgeplans
  - sowie Angaben, in welchen Zeiträumen eine Wiedervorstellung der Patientinnen oder der Patienten in der Behandlungseinrichtung erfolgen soll, und Angaben, welche Untersuchungen und Maßnahmen durch die Behandlungseinrichtung vorgenommen werden sollen.
- (4) <sup>1</sup>In der Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt, müssen spezifische SOP mit Vorgaben zur Durchführung einer täglichen Visite, an welcher sowohl ärztliches Personal zur Gewährleistung des Facharztstandards gemäß § 5 Absatz 2 Satz 3 als auch nicht-ärztliches Personal im Sinne des § 6 Absatz 1 teilnimmt, vorhanden sein, eingehalten und vorgelegt werden. <sup>2</sup>Die in § 5 Absatz 3 genannten Bereiche sowie Physiotherapeutinnen oder Physiotherapeuten sollen bei Bedarf hinzugezogen werden. <sup>3</sup>Bei jeder Visite sollte in der jeweiligen Patientenakte der klinische Zustand und das abgesprochene Behandlungskonzept dokumentiert werden.

## **§ 9 Anforderungen an die Nachsorge**

- (1) Nach der Entlassung aus der Behandlungseinrichtung in der die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt ist, findet eine ambulante Nachsorge der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec nach Maßgabe der folgenden Regelungen unter Berücksichtigung des Nachsorgeplans nach § 8 Absatz 3 statt.
- (2) Ärztinnen und Ärzte sollen bei der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit SMA, welche mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden, die Angaben zum Datum der Behandlung sowie die Kontaktdaten der Behandlungseinrichtung in der die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt ist, in der Patientenakte dokumentieren.
- (3) <sup>1</sup>Die Nachsorge der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec ist bis mindestens fünfzehn Jahre nach Maßgabe der personellen, fachlichen und strukturellen Anforderungen gemäß § 10 und § 11 zu gewährleisten. <sup>2</sup>Die Nachsorge hat durch regelmäßige Einbestellung der Patientin oder des Patienten innerhalb der folgenden Intervalle nach der Entlassung aus der Behandlungseinrichtung, 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: alle vier Monate,
- sowie ab dem 5. Jahr: einmal pro Jahr.

<sup>3</sup>Diese sind in der Patientenakte zu dokumentieren.

## **§ 10 Personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche Personal in der Nachsorge**

- (1) Die Nachsorge der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec gemäß § 9 darf bis zu einem Jahr nach der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec nur in bzw. an eine Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt, angeschlossenen oder mit dieser kooperierenden ambulanten Einrichtung oder Hochschulambulanz erfolgen.
- (2) In einer Behandlungseinrichtung für die Nachsorge der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec gemäß § 9 gelten ab einem Jahr nach der Entlassung aus der Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgte, die Anforderungen gemäß § 3 Absatz 1 mit der Maßgabe entsprechend, dass die Anforderung an die Erfahrungen in der Behandlung von 5 Patientinnen und Patienten im Alter von weniger als 1 Lebensjahr innerhalb von 3 Jahren keine Anwendung findet.

## **§ 11 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation in der Nachsorge**

- (1) <sup>1</sup>Der nachsorgende Leistungserbringer soll durch organisatorische Vorkehrungen die interdisziplinäre Betreuung der Patientin oder des Patienten durch Zusammenarbeit mit beispielsweise Physiotherapeuten/innen, Sozialdiensten, Hilfsmittelberater/innen, Ernährungsberater/innen, Orthopäden/innen unterstützen. <sup>2</sup>Insbesondere ist bei Patientinnen und Patienten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr eine unterbrechungslose Weiterführung der Betreuung der Patientinnen und Patienten im Erwachsenenalter bei einer Fachärztin oder einem Facharzt für Neurologie zu koordinieren.
- (2) Das ärztliche Personal für die Nachsorge der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec muss sich über das fachliche Informationsmaterial für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Onasemnogen-Abeparvovec informiert und dieses zur Kenntnis genommen haben.

## **C. Weitere Maßnahmen zur Sicherung der Prozess- und Ergebnisqualität**

### **§ 12 Aufklärung der Patientinnen oder Patienten bzw. ihrer Erziehungsberechtigten**

- (1) Die Aufklärung der Patientinnen oder Patienten bzw. ihrer Erziehungsberechtigten muss vor Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgen.
- (2) <sup>1</sup>Die Aufklärung soll insbesondere folgende Aspekte umfassen:
  - das Krankheitsbild SMA,
  - mögliche verfügbare therapeutische Alternativen, im Hinblick auf die Auswahl der Behandlungsoptionen, deren möglichen Nutzen und Risiken und den zeitlichen Ablauf der geplanten Untersuchungen,
  - die Überprüfung des Impfstatus,
  - die Möglichkeiten eines Einschlusses in das SMARtCARE-Register,
  - sowie ggf. Aufklärung über den weiteren Ablauf der Behandlung und den Nachsorgeprozess mit der Notwendigkeit, dass eine engmaschige, wöchentliche bzw. zweiwöchentliche Kontrolle für mindestens 12 Wochen nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec erforderlich ist.

<sup>2</sup>Die Aufklärung ist jeweils in der Patientenakte zu dokumentieren.

### **§ 13 wissensgenerierende Versorgung**

- (1) <sup>1</sup>Behandlungseinrichtungen im Sinne dieses Beschlusses, welche die Versorgung von Patientinnen und Patienten bis mindestens fünf Jahre nach der Onasemnogen-Abeparvovec-Therapie übernehmen, müssen die personellen und strukturellen Voraussetzungen für den Anschluss an das SMARtCARE-Register und ggf. andere erforderliche Dokumentationssysteme für die zeitnahe Dokumentation vorhalten. <sup>2</sup>Insbesondere ist bis mindestens fünf Jahre nach der Onasemnogen-Abeparvovec-Therapie in regelmäßigen Abständen gemäß den SMARtCARE-Empfehlungen zu dokumentieren. <sup>3</sup>Sofern der Leistungserbringer selbst nicht die Voraussetzungen für einen Anschluss an die Registermodule nach Satz 1 erfüllt, ist für die Dokumentation in eine geeignete Behandlungseinrichtung zur Dokumentation zu überweisen.
- (2) Für die Durchführung der standardisierten motorischen Funktionstests gilt § 6 Absatz 2 Satz 1 und 2 entsprechend.

### **§ 14 Folgen der Nichterfüllung von Qualitätsanforderungen**

- (1) Onasemnogen-Abeparvovec darf nicht von Leistungserbringern angewendet werden, die die Mindestanforderungen nach den § 3, §4, §5 Absätze 2 - 4, §§6 - 8 sowie §§ 12 - 13 nicht erfüllen.
- (2) Die Nachsorge der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec von Patientinnen und Patienten im Zusammenhang mit der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec darf nicht durch Leistungserbringer erfolgen, die die Mindestanforderungen nach den §§ 9 - 11 sowie §13 nicht erfüllen.
- (3) Die Kontrolle der Einhaltung der die zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassenen oder ermächtigten Leistungserbringer im Rahmen der die Nachsorge betreffenden Mindestanforderungen nach Absatz 2 erfolgt durch die zuständige Kassenärztliche Vereinigung.
- (4) Der Medizinischen Dienst (MD) führt auf der Grundlage der MD-Qualitätskontroll-Richtlinie (MD-QK-RL) Kontrollen zur Einhaltung der Mindestanforderungen nach Absatz 1 in den nach § 108 SGB V zugelassenen Krankenhäusern durch.

### **§ 15 Übergangsbestimmungen**

- (1) Leistungserbringer bzw. Behandlungseinrichtungen, die bereits vor dem 24. April 2021 Onasemnogen-Abeparvovec bei SMA angewandt oder die Versorgung in Form der Vor- und Nachsorge der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec von Patientinnen und Patienten im Zusammenhang mit der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec übernommen haben, müssen die geforderten Nachweise nach Abschnitt B bis zum 24. Oktober 2021 erbringen.
- (2) Kann die Behandlungseinrichtung gegenüber dem Medizinischen Dienst bzw. den nach § 14 zuständigen Stellen nachweisen, dass die Fallzahlen der Behandlung von

Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen oder mit SMA erst zu einem späteren Zeitpunkt dokumentiert werden konnten und damit ein Zeitraum zur Grundlage der Beurteilung der Erfahrung gemacht werden würde, der weniger als drei bzw. fünf volle Kalenderjahre umfasst, kann auch das laufende Kalenderjahr anteilig einbezogen werden, um auf einen Gesamtzeitraum zu kommen, der ein bzw. drei volle Jahre im Sinne der § 3 Absatz 1 oder § 3 Absatz 2 umfasst.

## **§ 16 Jährliche ICD-10-GM- und OPS-Anpassung**

Der Unterausschuss Arzneimittel nimmt die durch die jährliche Aktualisierung der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10-GM) und des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erforderlichen ICD-10-GM- und OPS-Anpassungen in § 1 Absatz 3 sowie § 3 Absatz 1, soweit gemäß 1. Kapitel § 4 Absatz 2 Satz 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses der Kerngehalt der Richtlinie nicht berührt wird.

**Anlage I**  
**zum Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von**  
**Onasemnogen-Abepravovec bei spinaler Muskelatrophie (ICD10)**

**1. Übersicht zu Kodierungen von Diagnosen sowie Operationen und Prozeduren**

ICD-10-GM 2020	
G12.0	Infantile spinale Muskelatrophie, Typ I [Typ Werdnig-Hoffmann]
G12.1	Sonstige vererbte spinale Muskelatrophie Inkl.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressive Bulbärparalyse im Kindesalter [Fazio-Londe-Syndrom]</li> <li>• Spinale Muskelatrophie: distale Form</li> <li>• Spinale Muskelatrophie: Erwachsenenform</li> <li>• Spinale Muskelatrophie: juvenile Form, Typ III [Typ Kugelberg-Welander]</li> <li>• Spinale Muskelatrophie: Kindheitsform, Typ II</li> <li>• Spinale Muskelatrophie: skapuloperonäale Form</li> </ul>

OPS Version 2020	
[noch] nicht besetzt	
-	-

**Anlage II  
zum Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung  
Onasemnogen-Abepravovec bei spinaler Muskelatrophie (Konformitätserklärung)**

**Musterformular zur Konformitätserklärung der Labore nach § 4 Absatz 3**

**Selbstauskunft des Leistungserbringers:**

**Adresse des Labors:**

Firmenname

Straße

PLZ, Ort

-----

Die Behandlungseinrichtung erklärt in alleiniger Verantwortung, dass die folgenden Anforderungen erfüllt sind:

- Die Feststellung der *SMN2*-Genkopienzahl erfolgt mittels MLPA-Analytik.
- Angabe der durchschnittlichen Anzahl der *SMN2*-Genkopienzahl-Analysen/Jahr (mindestens 20): .....
- Die Anforderungen nach § 5 Absatz 1 Satz 2 Nummer 1 bis 4 GenDG werden erfüllt.
- Die Aufbereitung des genetischen Materials und die Durchführung der Tests erfolgen nach standardisierten Vorgaben (Standardprozeduren, SOPs)
- Das Labor nimmt regelmäßig an externen Qualitätssicherungen in Form von Ringversuchen teil.

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt.

_____	_____	_____
Name	Ort, Datum	Unterschrift (Laborleitung)“

- II. Der Beschluss tritt am Tag nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.**
- III. Der Beschluss 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).**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **8. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

### Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie

Vom 20. November 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. November 2020 folgenden Beschluss zur Qualitätssicherung der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie gemäß § 136a Absatz 5 SGB V beschlossen:

I.

„Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie

#### A. Allgemeines

##### § 1

###### Rechtsgrundlage und Gegenstand des Beschlusses

(1) <sup>1</sup>Der Gemeinsame Bundesausschuss trifft diesen Beschluss als eine Maßnahme zur Qualitätssicherung auf der Grundlage von § 136a Absatz 5 Satz 1 SGB V. <sup>2</sup>Mit diesem Beschluss werden Mindestanforderungen und sonstige Qualitätsanforderungen 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.

(2) Ziele des Beschlusses sind die Gewährleistung einer qualitativ hochwertigen Versorgung sowie die Sicherstellung einer sachgerechten Anwendung des Arzneimittels im Interesse der Patientensicherheit.

(3) <sup>1</sup>Die Spinale Muskelatrophie (SMA) im Sinne von Absatz 1 ist eine genetisch bedingte neuromuskuläre Erkrankung, bei der die Mutation in beiden Allelen des *SMN1*-Gens mit einem Verlust der Expression des SMN-Proteins einhergeht (G12.0, G12.1 nach ICD-10-GM-2020; Anlage 1 Nummer 1). <sup>2</sup>Onasemnogen-Abeparvovec ist eine rekombinante Adeno-assoziierte Virusvektor-basierte Gentherapie, die eine Kopie des Gens liefert, das für das menschliche SMN-Protein kodiert.

(4) <sup>1</sup>Zolgensma ist indiziert zur Behandlung von:

- Patientinnen oder Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder
- Patientinnen oder Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis zu drei Kopien des *SMN2*-Gens.

<sup>2</sup>Der vorliegende Beschluss orientiert sich mit den nachfolgenden Regelungen an der qualitätsgesicherten Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern mit SMA. <sup>3</sup>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 und deshalb die Anwendung bei Patientinnen und Patienten im Alter von zwei Jahren und älter oder mit einem Körpergewicht von über 13,5 kg einen seltenen Ausnahmefall darstellt, auch wenn das zugelassene Anwendungsgebiet nicht auf eine bestimmte Altersgruppe eingeschränkt ist. <sup>4</sup>Die folgenden Regelungen enthalten keine speziellen Regelungen für Jugendliche und Erwachsene, sind jedoch entsprechend anzuwenden mit der Maßgabe, dass die Hinweise aus der Fachinformation zu verbleibenden Unsicherheiten zum Nutzen-Risiko-Profil, insbesondere zu begrenzten Erfahrungen mit Patientinnen und Patienten im Alter von zwei Jahren und älter oder mit einem Körpergewicht von über 13,5 kg gesondert und nachvollziehbar abzuwägen sind.

##### § 2

###### Allgemeine Bestimmungen

(1) <sup>1</sup>Adressaten dieses Beschlusses sind nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser sowie an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmende Leistungserbringer (Behandlungseinrichtungen). <sup>2</sup>Die Anforderungen an die Behandlungseinrichtungen im Sinne dieses Beschlusses werden in den §§ 3 ff. festgelegt. <sup>3</sup>Krankenhäuser müssen die Anforderungen am Standort erfüllen, soweit nichts Anderes bestimmt wird. <sup>4</sup>Es wird die Definition von Krankenhausstandorten gemäß der Vereinbarung nach § 2a Absatz 1 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes (KHG) in Verbindung mit dem Standortverzeichnis gemäß § 293 Absatz 6 SGB V zugrunde gelegt.



(2) <sup>1</sup> Sofern die Erfüllung von Anforderungen nach den folgenden Regelungen auch durch Kooperation zugelassen ist, sind schriftliche Kooperationsvereinbarungen zu schließen. <sup>2</sup> Der Leistungserbringer, der in die qualitätsgesicherte Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec nach diesem Beschluss eingebunden ist, ist auch bei Einbindung von Kooperationspartnern für die jeweilige Erfüllung der Anforderungen nach diesem Beschluss verantwortlich. <sup>3</sup> Für jede kooperierende Einrichtung ist eine Ansprechpartnerin oder ein Ansprechpartner zu benennen.

(3) <sup>1</sup> Die Facharztbezeichnungen richten sich nach der (Muster-)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch diejenigen Ärztinnen und Ärzte ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen. <sup>2</sup> Soweit nachfolgend nichts Spezielleres geregelt ist, sind Pflegefachkräfte alle Personen, denen die Erlaubnis zum Führen einer Berufsbezeichnung nach dem Krankenpflegegesetz, dem Altenpflegegesetz oder dem Pflegeberufgesetz erteilt wurde. <sup>3</sup> Bei Anforderungen an die Erfahrung des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals erfolgt bei Tätigkeiten in Teilzeit eine Umrechnung der entsprechenden Zeiten auf Vollzeitäquivalente.

(4) <sup>1</sup> Sofern nichts Abweichendes bestimmt, bedeutet jederzeitige Verfügbarkeit im Sinne dieses Beschlusses, 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. <sup>2</sup> Werktägliche Dienstzeit umfasst die Wochentage von Montag bis Freitag mit Ausnahme der gesetzlichen Feiertage (Werktage). <sup>3</sup> Rufbereitschaft im Sinne dieses Beschlusses bedeutet, dass das Personal mit der entsprechenden Qualifikation nicht zwingend vor Ort anwesend sein muss, aber jederzeit erreichbar ist, sodass auf Abruf eine unverzügliche Verfügbarkeit an Patientinnen und am Patienten gewährleistet werden kann. <sup>4</sup> Eine Schicht im Sinne dieses Beschlusses umfasst sowohl die Tagschicht als auch die Nachtschicht.

(5) <sup>1</sup> Eine 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. <sup>2</sup> Auf einer Behandlungseinheit werden Patientinnen und Patienten entweder in einem medizinischen Fachgebiet oder interdisziplinär in verschiedenen Fachgebieten behandelt. <sup>3</sup> Ausgenommen hiervon ist die Intensivstation, welche im Beschluss gesonderten Qualitätsanforderungen unterstellt ist.

### B. Anforderungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec

#### § 3

##### Anforderungen an die Erfahrung in den Behandlungseinrichtungen

(1) Eine Behandlungseinrichtung im Sinne dieses Beschlusses muss über folgende Erfahrung in der Behandlung von neuromuskulären Erkrankungen im Allgemeinen und in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie im Speziellen verfügen:

- Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und Expertise in deren Behandlung dokumentiert durch regelmäßige Behandlungen innerhalb der letzten fünf Jahre und durch die Behandlung von 50 Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen<sup>1</sup> innerhalb der letzten zwölf Monate.
- Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit SMA, dokumentiert durch die Behandlung von mindestens 20 Fällen mit dieser Diagnose (G12.0, G12.1) innerhalb von drei Jahren, davon mindestens fünf Patientinnen und Patienten im Alter von weniger als einem Lebensjahr.

(2) Die Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt, muss neben den Anforderungen nach Absatz 1 über Erfahrung mit der medikamentösen Therapie der SMA verfügen, dokumentiert durch den Einsatz zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie zugelassener Medikamente bei  $\geq 15$  Fällen innerhalb von drei Jahren, davon mindestens fünf Patientinnen und Patienten im Alter von weniger als einem Lebensjahr.

(3) Abweichend von Absatz 1 und 2 können Erfahrungswerte auch über die Meldung der Behandlung von Patientinnen und Patienten an das SMARtCARE-Register dokumentiert werden.

#### § 4

##### Anforderungen an Diagnostik sowie Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen

(1) <sup>1</sup> Zur Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen müssen Behandlungseinrichtungen im Sinne dieses Beschlusses folgende Anforderungen durch entsprechende strukturelle Vorhaltungen erfüllen:

- Vorliegen einer molekulargenetischen Diagnostik bezüglich der Deletion oder Mutation des *SMN1*-Gens inklusive Bestimmung der *SMN2*-Gen-Kopienzahl für das Vorliegen einer SMA, die nicht länger als zwölf Monate zurückliegen darf
- Vorliegen aller gemäß Fachinformation vorgeschriebenen Voraussetzungen, wie z. B.:
  - eines Tests auf AAV9-Antikörpern (Titer nicht über 1 zu 50)
  - Prüfung und gegebenenfalls Anpassung des Impfplans

<sup>1</sup> Neuromuskuläre Erkrankungen umfassen die Erkrankungen von Motoneuronen, ihrer peripheren Nervenfasern, Störungen der Signalübertragung an der neuromuskulären Synapse sowie Erkrankungen der Muskeln selbst (Sieb JP und Schrank B, 2009).



- Beratung über saisonale RSV-Prophylaxe
- Ausschluss von Kontraindikationen
- einer standardisierten motorischen Funktionsdiagnostik gemäß den Empfehlungen zur „Verlaufsbeobachtung und Therapieevaluation bei spinaler Muskelatrophie“ der SMartCARE Initiative<sup>2</sup>.

<sup>2</sup>Im Übrigen bleiben die einzuhaltenden Anforderungen der amtlichen Fachinformation unberührt.

(2) <sup>1</sup>Die Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Onasemnogen-Abe-parvovec erfolgt, hat entsprechende Ressourcen vorzuhalten, damit Patientinnen und Patienten mit Spinaler Muskelatrophie mit Überweisung aufgrund des Nachweises einer Mutation des *SMN1*-Gens innerhalb von drei Werktagen nach Kontaktaufnahme vorstellig werden können. <sup>2</sup>Hierzu kann die Behandlungseinrichtung mit weiteren Behandlungseinrichtungen kooperieren, die die Anforderungen nach den §§ 3 ff. erfüllen, um eine Verweisung vornehmen zu können.

(3) <sup>1</sup>Die molekulargenetische Diagnostik gemäß Absatz 1 muss in Laboren durchgeführt werden, die die Anforderungen nach § 5 Absatz 1 Satz 2 Nummer 1 bis 4 des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) erfüllen. <sup>2</sup>Das Labor hat ein validiertes Verfahren zur Bestimmung der *SMN2*-Genkopienzahl mittels MLPA-Analytik<sup>3</sup> zu verwenden und muss über Erfahrungen in der Durchführung dieses Verfahrens verfügen, die über eine Gelegenheitsversorgung hinausgeht. <sup>3</sup>Hierfür wird eine Mindestanzahl von 20 Genuntersuchungen pro Jahr als ausreichend angesehen. <sup>4</sup>Die Behandlungseinrichtung darf die molekulargenetische Analytik nur in Laboren durchführen lassen, die die Qualitätsanforderungen erfüllen. <sup>5</sup>Die Behandlungseinrichtung kann die Labordiagnostik selbst durchführen oder nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 durch Kooperationen gewährleisten. <sup>6</sup>Eine Kooperationsvereinbarung ist nur zulässig mit Laboren, die zur Erfüllung der Qualitätsanforderungen eine Konformitätserklärung gemäß Anlage II abgegeben haben.

(4) Die Feststellung des AAV9-Antikörpertiters hat mittels eines validierten Tests zu erfolgen.

### § 5

#### Personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche Personal einschließlich apparativer Ausstattung

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

(2) <sup>1</sup>In der Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Onasemnogen-Abe-parvovec erfolgt, muss abweichend von der Anforderung nach Absatz 1 die für die Anwendung von Onasemnogen-Abe-parvovec verantwortliche Ärztin oder der verantwortliche Arzt und mindestens eine weitere klinisch tätige Ärztin oder ein weiterer klinisch tätiger Arzt Fachärztinnen oder Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie sein. <sup>2</sup>Die Ärztinnen oder Ärzte nach Satz 1 müssen bezogen auf Vollzeitäquivalente über eine mindestens zweijährige einschlägige Berufserfahrung in einer Behandlungseinrichtung verfügen, welche die in § 3 Absatz 1 und 2 aufgeführten Anforderungen erfüllt. <sup>3</sup>Während werktäglicher Dienstzeit muss die ärztliche Betreuung in der Behandlungseinrichtung, in der Onasemnogen-Abe-parvovec zur Anwendung kommt, gemäß Facharztstandard in der Fachdisziplin für Kinder- und Jugendmedizin mit Kenntnissen im Bereich der Neuropädiatrie jederzeit verfügbar sein. <sup>4</sup>Außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist jeweils mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten. <sup>5</sup>Für das ärztliche Personal nach Satz 1 und 3 muss die Teilnahme an einer einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Onasemnogen-Abe-parvovec erfolgen. <sup>6</sup>Die Teilnahme an der einrichtungsinternen Schulung nach Satz 5 ist nachweislich zu dokumentieren.

(3) <sup>1</sup>Ergänzend zu den Anforderungen nach Absatz 2 sind in der Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Onasemnogen-Abe-parvovec erfolgt, folgende Fachdisziplinen vorzuhalten:

- pädiatrische Kardiologie
- Laboratoriumsmedizin
- pädiatrische Pneumologie

<sup>2</sup>Die Verfügbarkeit der Fachdisziplinen ist durch eigene Fachabteilungen des Krankenhauses oder nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 durch Kooperationen zu gewährleisten. <sup>3</sup>Sofern im Feststellungsbescheid keine entsprechenden Teilgebiete ausgewiesen werden, gelten solche Abteilungen als Fachabteilungen im Sinne des Beschlusses, die organisatorisch abgegrenzt sind, von Ärztinnen oder Ärzten eigenständig verantwortlich geleitet werden und über die apparativen und räumlichen Ausstattungen des jeweiligen Fachbereichs verfügen. <sup>4</sup>Soweit die Verfügbarkeit durch Kooperationen nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 sichergestellt wird, müssen die Leistungen am Ort der Anwendung von Onasemnogen-Abe-parvovec erbringbar sein.

(4) <sup>1</sup>In der Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Onasemnogen-Abe-parvovec 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

<sup>2</sup> Zuletzt abgerufen online am 20. Juli 2020 unter <https://www.smartcare.de/>

<sup>3</sup> MLPA: Multiplex ligation-dependent probe amplification



Patienten mit Onasemnogen-Abepravovec eingebunden ist.<sup>2</sup>Die Durchführung der Visite nach Satz 1 ist in der Patientenakte zu dokumentieren.

### § 6

#### Personelle und fachliche Anforderungen an das nicht-ärztliche Personal

(1) <sup>1</sup>In der Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Onasemnogen-Abepravovec erfolgt, müssen die pflegerisch verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung Pflegefachkräfte mit der Berufsbezeichnung Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger/in<sup>4</sup> sein. <sup>2</sup>In jeder Schicht auf der Behandlungseinheit, auf der die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Onasemnogen-Abepravovec erfolgt, ist sicherzustellen, dass ein/e Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger/in<sup>4</sup> anwesend ist. <sup>3</sup>Das einer Behandlungseinheit zugeordnete Personal sowie seine Leitungsstruktur müssen sich den Organisations- und Dienstplänen der Behandlungseinrichtung entnehmen lassen.

(2) <sup>1</sup>In den Behandlungseinrichtungen im Sinne dieses Beschlusses ist sicherzustellen, dass die Durchführung der standardisierten motorischen Funktionstests zur Diagnostik durch Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten mit mindestens zweijähriger Erfahrung in der physiotherapeutischen Diagnostik und Behandlung von Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen erfolgt. <sup>2</sup>Sie müssen in der Durchführung von standardisierten, krankheitsspezifischen Muskelfunktionstests (z. B. CHOP-INTEND, HFMSE, RULM, 6MWT) geschult sein. <sup>3</sup>Die Qualifikation ist durch entsprechende Nachweise zu dokumentieren (z. B. nachgewiesene Teilnahme an Kursen über motorische Funktionstests). <sup>4</sup>Die an der physiotherapeutischen Behandlung beteiligten Physiotherapeutinnen oder Physiotherapeuten sollen über mindestens zweijährige Erfahrungen in der physiotherapeutischen Behandlung von Kindern im Sinne dieses Beschlusses mit neuromuskulären Erkrankungen verfügen. <sup>5</sup>Die physiotherapeutische Kompetenz nach Satz 1 bis 4 kann durch eigenes Personal oder nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 durch Kooperation vorgehalten werden. <sup>6</sup>Die physiotherapeutische Kompetenz nach Satz 4 ist in einem Umfang vorzuhalten, dass werktäglich eine physiotherapeutische Behandlung gewährleistet ist.

(3) <sup>1</sup>In der Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und Anwendung von Onasemnogen-Abepravovec erfolgt, sollen folgende weitere Leistungsbereiche bzw. folgendes Personal verfügbar sein:

- Psychosoziale Betreuung
- Sozialdienst

<sup>2</sup>Die Verfügbarkeit der genannten Leistungsbereiche bzw. des Personals kann auch nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 durch Kooperationen gewährleistet werden. <sup>3</sup>Die Leistungen sollen in der Behandlungseinrichtung zusätzlich zu den Verfügbarkeiten im Bedarfsfall mindestens an einem Tag in der Woche angeboten werden.

### § 7

#### Anforderungen an die Therapieentscheidung

(1) Zur Therapieentscheidung für eine Anwendung von Onasemnogen-Abepravovec müssen die Anwendungsvoraussetzungen nach § 4 erfüllt sein.

(2) <sup>1</sup>Die Entscheidung für die Therapie mit Onasemnogen-Abepravovec muss durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie, die die Anforderungen nach § 5 Absatz 2 Satz 1 und 2 erfüllen, und unter Berücksichtigung der Laborbefunde sowie der kinder-kardiologischen und -pneumologischen Befunde erfolgen. <sup>2</sup>Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. <sup>3</sup>Datum, eingebundene Fachärztinnen oder Fachärzte und Beratungsergebnis sind schriftlich in der Patientenakte zu dokumentieren. <sup>4</sup>Die Abwägungsentscheidung zur Therapieempfehlung für eine Anwendung von Onasemnogen-Abepravovec ist unter Berücksichtigung der Anwendungsvoraussetzungen laut Zulassung, dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und der Einschätzung zum patientenindividuellen Nutzen der Therapie mit Onasemnogen-Abepravovec zu begründen und zu dokumentieren. <sup>5</sup>Dabei sind die Hinweise aus der Fachinformation insbesondere zu verbleibenden Unsicherheiten zum Nutzen bei Patientinnen und Patienten mit intensiver Muskelschwäche und respiratorischer Insuffizienz, bei Patientinnen und Patienten unter Dauerbeatmung und bei Patientinnen und Patienten, die nicht schlucken können sowie bei der Anwendung von Onasemnogen-Abepravovec bei Frühgeborenen vor Erreichen des vollen Gestationsalters nachvollziehbar abzuwägen.

### § 8

#### Anforderungen an Infrastruktur und Organisation

(1) In der Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Onasemnogen-Abepravovec erfolgt, müssen spezifische Standard Operating Procedures (SOP) für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von Komplikationen, den Umgang mit Komplikationen sowie für den Ablauf zur raschen und ungehinderten Verlegung des Patienten bzw. der Patientin auf die pädiatrische Intensivstation (Entscheidungsbefugnis, beteiligte Personen u. a.) vorhanden sein, eingehalten und vorgelegt werden.

<sup>4</sup> Berufsbezeichnung nach dem Krankenpflegegesetz.



(2) Am Standort, an dem die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Onasemnogen-Abeparvovec stattfindet, befindet sich eine Behandlungseinheit für die pädiatrische Intensivmedizin, die altersgerechte Beatmungsmöglichkeiten vorhält.

(3) <sup>1</sup>In der Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt, müssen spezifische SOP für die Übergänge zwischen Vorbereitung der Behandlung und Nachsorge zu der Onasemnogen-Abeparvovec-Therapie vorhanden sein, eingehalten und vorgelegt werden. <sup>2</sup>Die SOP beinhalten insbesondere:

- Vorgaben zur Zusammenarbeit und zu regelmäßigen Informationspflichten in der Vorbereitung der Behandlung und in der Nachsorge mit den vor- und nachbehandelnden Behandlungseinrichtungen
- Verpflichtung zur Erstellung eines patientenbezogenen Nachsorgeplans
- sowie Angaben, in welchen Zeiträumen eine Wiedervorstellung der Patientinnen und Patienten in der Behandlungseinrichtung erfolgen soll, und Angaben, welche Untersuchungen und Maßnahmen durch die Behandlungseinrichtung vorgenommen werden sollen.

(4) <sup>1</sup>In der Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt, müssen spezifische SOP mit Vorgaben zur Durchführung einer täglichen Visite, an welcher sowohl ärztliches Personal zur Gewährleistung des Facharztstandards gemäß § 5 Absatz 2 Satz 3 als auch nicht-ärztliches Personal im Sinne des § 6 Absatz 1 teilnimmt, vorhanden sein, eingehalten und vorgelegt werden. <sup>2</sup>Die in § 5 Absatz 3 genannten Bereiche sowie Physiotherapeutinnen oder Physiotherapeuten sollen bei Bedarf hinzugezogen werden. <sup>3</sup>Bei jeder Visite sollte in der jeweiligen Patientenakte der klinische Zustand und das abgesprochene Behandlungskonzept dokumentiert werden.

### § 9

#### Anforderungen an die Nachsorge

(1) Nach der Entlassung aus der Behandlungseinrichtung in der die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt ist, findet eine ambulante Nachsorge der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec nach Maßgabe der folgenden Regelungen unter Berücksichtigung des Nachsorgeplans nach § 8 Absatz 3 statt.

(2) Ärztinnen und Ärzte sollen bei der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit SMA, welche mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden, die Angaben zum Datum der Behandlung sowie die Kontaktdaten der Behandlungseinrichtung in der die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt ist, in der Patientenakte dokumentieren.

(3) <sup>1</sup>Die Nachsorge der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec ist bis mindestens fünfzehn Jahre nach Maßgabe der personellen, fachlichen und strukturellen Anforderungen gemäß den §§ 10 und 11 zu gewährleisten. <sup>2</sup>Die Nachsorge hat durch regelmäßige Einbestellung der Patientin oder des Patienten innerhalb der folgenden Intervalle nach der Entlassung aus der Behandlungseinrichtung, 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: alle vier Monate,
- sowie ab dem fünften Jahr: einmal pro Jahr.

<sup>3</sup>Diese sind in der Patientenakte zu dokumentieren.

### § 10

#### Personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche Personal in der Nachsorge

(1) Die Nachsorge der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec gemäß § 9 darf bis zu einem Jahr nach der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec nur in bzw. an eine Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt, angeschlossenen oder mit dieser kooperierenden ambulanten Einrichtung oder Hochschulambulanz erfolgen.

(2) In einer Behandlungseinrichtung für die Nachsorge der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec gemäß § 9 gelten ab einem Jahr nach der Entlassung aus der Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgte, die Anforderungen gemäß § 3 Absatz 1 mit der Maßgabe entsprechend, dass die Anforderung an die Erfahrungen in der Behandlung von fünf Patientinnen und Patienten im Alter von weniger als einem Lebensjahr innerhalb von drei Jahren keine Anwendung findet.

### § 11

#### Anforderungen an Infrastruktur und Organisation in der Nachsorge

(1) <sup>1</sup>Der nachsorgende Leistungserbringer soll durch organisatorische Vorkehrungen die interdisziplinäre Betreuung der Patientinnen und Patienten durch Zusammenarbeit mit beispielsweise Physiotherapeutinnen/Physiotherapeuten, Sozialdiensten, Hilfsmittelberaterinnen/Hilfsmittelberater, Ernährungsberaterinnen/Ernährungsberater, Orthopädinnen/



Orthopäden unterstützen.<sup>2</sup>Insbesondere ist bei Patientinnen und Patienten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr eine unterbrechungslose Weiterführung der Betreuung der Patientinnen und Patienten im Erwachsenenalter bei einer Fachärztin oder einem Facharzt für Neurologie zu koordinieren.

(2) Das ärztliche Personal für die Nachsorge der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec muss sich über das fachliche Informationsmaterial für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Onasemnogen-Abeparvovec informieren und dieses zur Kenntnis genommen haben.

### C. Weitere Maßnahmen zur Sicherung der Prozess- und Ergebnisqualität

#### § 12

##### Aufklärung der Patientinnen oder Patienten bzw. ihrer Erziehungsberechtigten

(1) Die Aufklärung der Patientinnen oder Patienten bzw. ihrer Erziehungsberechtigten muss vor Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgen.

(2) <sup>1</sup>Die Aufklärung soll insbesondere folgende Aspekte umfassen:

- das Krankheitsbild SMA,
- mögliche verfügbare therapeutische Alternativen, im Hinblick auf die Auswahl der Behandlungsoptionen, deren möglichen Nutzen und Risiken und den zeitlichen Ablauf der geplanten Untersuchungen,
- die Überprüfung des Impfstatus,
- die Möglichkeiten eines Einschlusses in das SMArtCARE-Register,
- sowie gegebenenfalls Aufklärung über den weiteren Ablauf der Behandlung und den Nachsorgeprozess mit der Notwendigkeit, dass eine engmaschige, wöchentliche bzw. zweiwöchentliche Kontrolle für mindestens zwölf Wochen nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec erforderlich ist.

<sup>2</sup>Die Aufklärung ist jeweils in der Patientenakte zu dokumentieren.

#### § 13

##### Wissensgenerierende Versorgung

(1) <sup>1</sup>Behandlungseinrichtungen im Sinne dieses Beschlusses, welche die Versorgung von Patientinnen und Patienten bis mindestens fünf Jahre nach der Onasemnogen-Abeparvovec-Therapie übernehmen, müssen die personellen und strukturellen Voraussetzungen für den Anschluss an das SMArtCARE-Register und gegebenenfalls andere erforderliche Dokumentationssysteme für die zeitnahe Dokumentation vorhalten.<sup>2</sup>Insbesondere ist bis mindestens fünf Jahre nach der Onasemnogen-Abeparvovec-Therapie in regelmäßigen Abständen gemäß den SMArtCARE-Empfehlungen zu dokumentieren.<sup>3</sup>Sofern der Leistungserbringer selbst nicht die Voraussetzungen für einen Anschluss an die Registermodule nach Satz 1 erfüllt, ist für die Dokumentation in eine geeignete Behandlungseinrichtung zur Dokumentation zu überweisen.

(2) Für die Durchführung der standardisierten motorischen Funktionstests gilt § 6 Absatz 2 Satz 1 und 2 entsprechend.

#### § 14

##### Folgen der Nichterfüllung von Qualitätsanforderungen

(1) Onasemnogen-Abeparvovec darf nicht von Leistungserbringern angewendet werden, die die Mindestanforderungen nach den §§ 3 und 4, § 5 Absatz 2 bis 4, den §§ 6 bis 8 sowie den §§ 12 und 13 nicht erfüllen.

(2) Die Nachsorge der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec von Patientinnen und Patienten im Zusammenhang mit der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec darf nicht durch Leistungserbringer erfolgen, die die Mindestanforderungen nach den §§ 9 bis 11 sowie § 13 nicht erfüllen.

(3) Die Kontrolle der Einhaltung der die zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassenen oder ermächtigten Leistungserbringer im Rahmen der die Nachsorge betreffenden Mindestanforderungen nach Absatz 2 erfolgt durch die zuständige Kassenärztliche Vereinigung.

(4) Der Medizinischen Dienst (MD) führt auf der Grundlage der MD-Qualitätskontroll-Richtlinie (MD-QK-RL) Kontrollen zur Einhaltung der Mindestanforderungen nach Absatz 1 in den nach § 108 SGB V zugelassenen Krankenhäusern durch.

#### § 15

##### Übergangsbestimmungen

(1) Leistungserbringer bzw. Behandlungseinrichtungen, die bereits vor dem 24. April 2021 Onasemnogen-Abeparvovec bei SMA angewandt oder die Versorgung in Form der Vor- und Nachsorge der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec von Patientinnen und Patienten im Zusammenhang mit der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec übernommen haben, müssen die geforderten Nachweise nach Abschnitt B bis zum 24. Oktober 2021 erbringen.

(2) Kann die Behandlungseinrichtung gegenüber dem Medizinischen Dienst bzw. den nach § 14 zuständigen Stellen nachweisen, dass die Fallzahlen der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen



oder mit SMA erst zu einem späteren Zeitpunkt dokumentiert werden konnten und damit ein Zeitraum zur Grundlage der Beurteilung der Erfahrung gemacht werden würde, der weniger als drei bzw. fünf volle Kalenderjahre umfasst, kann auch das laufende Kalenderjahr anteilig einbezogen werden, um auf einen Gesamtzeitraum zu kommen, der ein bzw. drei volle Jahre im Sinne der § 3 Absatz 1 oder § 3 Absatz 2 umfasst.

### § 16

#### Jährliche ICD-10-GM- und OPS-Anpassung

Der Unterausschuss Arzneimittel nimmt die durch die jährliche Aktualisierung der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10-GM) und des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erforderlichen ICD-10-GM- und OPS-Anpassungen in § 1 Absatz 3 sowie § 3 Absatz 1, soweit gemäß dem ersten Kapitel § 4 Absatz 2 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA der Kerngehalt der Richtlinie nicht berührt wird.



### Anlage I

zum Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie (ICD10)

#### 1. Übersicht zu Kodierungen von Diagnosen sowie Operationen und Prozeduren

ICD-10-GM 2020	
G12.0	Infantile spinale Muskelatrophie, Typ I [Typ Werdnig-Hoffmann]
G12.1	Sonstige vererbte spinale Muskelatrophie Inklusive: <ul style="list-style-type: none"><li>- Progressive Bulbärparalyse im Kindesalter [Fazio-Londe-Syndrom]</li><li>- Spinale Muskelatrophie: distale Form</li><li>- Spinale Muskelatrophie: Erwachsenenform</li><li>- Spinale Muskelatrophie: juvenile Form, Typ III [Typ Kugelberg-Welander]</li><li>- Spinale Muskelatrophie: Kindheitsform, Typ II</li><li>- Spinale Muskelatrophie: skapuloperonäale Form</li></ul>
OPS Version 2020	
[noch] nicht besetzt	
-	-



### Anlage II

zum Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie (Konformitätserklärung)

#### Musterformular zur Konformitätserklärung der Labore nach § 4 Absatz 3

Selbstauskunft des Leistungserbringers:

Adresse des Labors:

Firmenname  
Straße  
PLZ, Ort

Die Behandlungseinrichtung erklärt in alleiniger Verantwortung, dass die folgenden Anforderungen erfüllt sind:

- Die Feststellung der *SMN2*-Genkopienzahl erfolgt mittels MLPA-Analytik.
- Angabe der durchschnittlichen Anzahl der *SMN2*-Genkopienzahl-Analysen/Jahr (mindestens 20): ...
- Die Anforderungen nach § 5 Absatz 1 Satz 2 Nummer 1 bis 4 GenDG werden erfüllt.
- Die Aufbereitung des genetischen Materials und die Durchführung der Tests erfolgen nach standardisierten Vorgaben (Standardprozeduren, SOPs).
- Das Labor nimmt regelmäßig an externen Qualitätssicherungen in Form von Ringversuchen teil.

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt.

\_\_\_\_\_  
Name

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift (Laborleitung)\*



II.

Der Beschluss tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

III.

Der Beschluss ist Teil der Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V und wird Bestandteil der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## B. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Nach § 35 a Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene sowie den für die Wahrnehmung der Interessen der Industrie maßgeblichen Bundesverbänden aus dem Bereich der Informationstechnologie vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin

<b>Organisation</b>	<b>Straße</b>	<b>Ort</b>
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 12.08.2020 B2).

(siehe C. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

### **1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren**

(siehe C. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

### **1.2 Mündliche Anhörung**

Mit Datum vom 22. September 2020 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

### 2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), Prof. Schara	05.09.2020
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	07.09.2020
Prof. Ludolph / Prof. Hagenacker, RKU - Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm	07.09.2020
Dr. Schreiber, Klinikum Kassel	08.09.2020
Dr. Hanser, Universitätsklinikum Freiburg	08.09.2020
Berufsverband Deutscher Laborärzte (BDL)	08.09.2020
Pfizer Deutschland GmbH	08.09.2020
vfa	09.09.2020
BIO Deutschland e.V.	09.09.2020
Dr. Wiegand, Kinderklinik Hamburg, Asklepios Klinik Nord - Heidberg	09.09.2020
Dr. Husain, Klinik für Neuropädiatrie, Universitätsklinikum Jena	09.09.2020
Dr. Flotats-Bastardas, Universitätsklinikum des Saarlandes	09.09.2020
Biogen GmbH	09.09.2020
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)	09.09.2020
Verband der Universitätsklinika Deutschlands e.V. (VUD)	09.09.2020

## 2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)	Frau Prof. Dr. Ulrike Schara-Schmidt Herr Prof. Dr. Janbernd Kirschner
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Herr Dr. Uwe Ernst Herr Dr. Matthias Wilken
RKU - Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm	Herr Prof. Dr. Dr. Albert Ludolph Herr Prof. Dr. Tim Hagenacker
Klinikum Kassel	Frau Dr. Gudrun Schreiber
Pfizer Deutschland GmbH	Frau Dr. Tatjana Gabbert Herr Dr. Stephan Rauchensteiner
vfa	Frau Tina Taube
BIO Deutschland e.V.	Herr Michael Kahnert Herr Dr. Günter Harms (Novartis Gene Therapies)
Kinderklinik Hamburg, Asklepios Klinik Nord - Heidberg	Herr Dr. Gert Wiegand
Universitätsklinikum des Saarlandes	Frau Dr. Marina Flotats Bastardas Herr Prof. Dr. S. Meyer
Biogen GmbH	Frau Erika Gleißner Herr Dr. Björn Schmid
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)	Herr Prof. Wolfgang Rascher
Universitätsklinikum Jena	Herr Dr. Ralf Husain

## 2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)						
Frau Prof. Dr. Ulrike Schara-Schmidt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Janbernd Kirschner	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Herr Dr. Uwe Ernst	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Matthias Wilken	nein	nein	nein	nein	nein	nein
RKU - Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm						
Herr Prof. Dr. Dr. Albert Ludolph	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Tim Hagenacker	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Klinikum Kassel						
Frau Dr. Gudrun Schreiber	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Pfizer Deutschland GmbH						
Frau Dr. Tatjana Gabbert	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Stephan Rauchensteiner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa						
Frau Tina Taube	ja	nein	nein	nein	nein	nein
BIO Deutschland e.V.						
Herr Michael Kahnert	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Günter Harms (Novartis Gene Therapies)	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kinderklinik Hamburg, Asklepios Klinik Nord - Heidberg						
Herr Dr. Gert Wiegand	ja	nein	ja	nein	nein	nein
Universitätsklinikum des Saarlandes						
Frau Dr. Marina Flotats Bastardas	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Herr Prof. Dr. S. Meyer	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Biogen GmbH						
Frau Erika Gleißner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Björn Schmid	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)						
Herr Prof. Wolfgang Rascher	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Universitätsklinikum Jena						
Herr Dr. Ralf Husain	ja	ja	ja	ja	ja	nein

## 2.3 Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen

### Allgemeine Anmerkungen

#### 2.3.1 Einwände zu § 1 Allgemeines und Gegenstand des Beschlusses

##### Biogen

Wenn der G-BA von der „vorwiegenden Gültigkeit“ des Beschlusses für die Altersgruppe der Neugeborenen, Säuglinge und Kleinkinder spricht und diese als „Hauptzielgruppe“ charakterisiert, ist im Umkehrschluss davon auszugehen, dass es auch eine „Nebenzielgruppe“ gibt. Es stellt sich die Frage, ob es für diese Nebenzielgruppe andere Anwendungsvoraussetzungen gibt. Und heißt in diesem Zusammenhang, dass die Feststellung der „Anwendungsvoraussetzung“ unabhängig von der eigentlichen Anwendung ist, welche durch andere Ärzte als Neuropädiater und Neuropädiaterinnen erfolgen kann, welche Erfahrungen in der Therapie von Patienten mit SMA haben?

##### Prof. Dr. Dr. Ludolph/ Prof. Dr. Hagenacker

Es ist zu antizipieren, dass es die vom G-BA genannten Ausnahmefälle [von älteren Patientinnen und Patienten] sicher geben wird und dass eine zunehmende Zahl an SMA-Patienten nach einer Gentherapie in das Erwachsenenalter übergeben und dort von Fachleuten weiter betreut werden muss. Langzeitfolgen und/oder Nebenwirkungen bedürfen einer fachkundigen Aufmerksamkeit und systematischer Erfassung. [...] in Analogie [sind] auch andere Erwachsenenenddisziplinen mit zu berücksichtigen, die für die Versorgung von SMA relevant sind, insbesondere Pulmologen.

##### GNP (Gesellschaft für Neuropädiatrie) / Fachgesellschaft der Kinder- und Jugendmedizin

Die erwähnte Gewichtsgrenze von 13,5kg basiert auf den bisherigen Erfahrungen in der „real world-Anwendung“ von Onasemnogen-Abeparvovec. Sie wurde daher auch im ad-hoc Konsensus der europäischen Behandlungsvertreter aufgegriffen und ist auf der Basis der bisherigen Erkenntnisse weiterhin sinnvoll. Die Vermutung, dass ein zunehmendes Alter mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von UAW vergesellschaftet ist, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht belegt. Die Fachgesellschaft schlägt aufgrund der bisher nicht ausreichenden Datenlage daher vor, die aktuelle Formulierung anzupassen und hier anstelle des „seltenen Ausnahmefalls“ einen Passus wie „nur unter sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko und unter kontinuierlicher Beachtung der in Zukunft publizierten Fachliteratur zur Wirksamkeit und Sicherheit oder im Rahmen von klinischen Studien“ einfügt.

#### **Bewertung der Einwände zu § 1**

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 Konsens, 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-Abepravovec 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-Abepravovec anzuwenden sind.

### **2.3.2 Einwände zu § 2**

#### VUD

Es bleibt bei unserer kritischen Bewertung zu diesen Punkten, insbesondere zu folgenden Punkten (vgl. VUD-Stellungnahme zum G-BA-BE CAR-T-Zellen), wie z.B.: Unklare Definition „jederzeitige Verfügbarkeit“, „werktägliche Dienstzeit“, fehlende Klarstellung zum Rufbereitschaftsdienst.

§ 2 Abs. 4: Hier wird für Position 1 votiert.

#### BPI

Es wird die Definition von Krankenhausstandorten gemäß der Vereinbarung nach § 2a Absatz 1 Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) in Verbindung mit dem Standortverzeichnis gemäß § 293 Absatz 6 SGB V zugrunde gelegt.

Vorgeschlagene Änderung: Hinzufügung der Sozialpädiatrischen Zentren nach § 119 SGB V soweit sie die Kriterien der DGM und / oder anderer maßgeblicher Fachgesellschaften erfüllen.

#### BIO Deutschland

In § 2 Abs. 1 des vorliegenden Beschlusses für Maßnahmen zur Qualitätssicherung<sup>1</sup> sollten daher die neuromuskulären Versorgungszentren ergänzt werden, sofern sie von der DGM zertifiziert worden sind.

#### Pfizer

Wir befürworten Position 2 „von maximal 30 Minuten“ und damit eine auch aus rechtlicher Sicht für Ärzte und Klinikpersonal eindeutige Lösung, da Standard in deutschen Krankenhäusern.

### **Bewertung der Einwände zu § 2**

Die Rufbereitschaft und Verfügbarkeiten sind in § 2 Absatz 4 definiert: *„Sofern nichts Abweichendes bestimmt, bedeutet jederzeitige Verfügbarkeit im Sinne dieses Beschlusses, 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.“*<sup>2</sup> *Werk tägliche Dienstzeit umfasst die Wochentage von Montag bis Freitag mit Ausnahme der gesetzlichen Feiertage (Werk tage).*<sup>3</sup> *Rufbereitschaft im Sinne dieses Beschlusses bedeutet, dass das Personal mit der entsprechenden Qualifikation nicht zwingend vor Ort anwesend sein muss, aber jederzeit erreichbar ist, sodass auf Abruf eine unverzügliche Verfügbarkeit am Patienten gewährleistet werden kann.“*

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-Abepravovec 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.

§ 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-Abepravovec 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). Dies umfasst ebenso neuromuskuläre Versorgungszentren, sofern sie die Anforderungen des Beschlusses erfüllen. 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.

### **2.3.3 Einwände zu § 3: Personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche Personal**

#### VUD

Der Beschlusssentwurf enthält nur zwei ICD- und keine OPS-Kodes. (vgl. § 19: jährliche Anpassung der ICD- und OPS-Kodes.) Somit bleibt genau genommen die Beurteilung der Richtlinie durch die Stellungnehmenden durch die fehlende Operationalisierung der Mindestfallzahlen von „neuromuskulären Erkrankungen“ und von „medikamentöser Therapie der SMA“ schwierig.

Hier wird für Position 1 votiert (vgl. auch Anmerkung zu § 9).

#### **Bewertung:**

Neuromuskuläre Erkrankungen umfassen die Erkrankungen von Motoneuronen, ihrer peripheren Nervenfasern, Störungen der Signalübertragung an der neuromuskulären Synapse sowie Erkrankungen der Muskeln selbst (Sieb JP und Schrank B, 2009). 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. Eine allumfassende vollständige Listung dieser Erkrankungen mittels ICD10 Codierung ist nicht möglich. In Bezug auf die medikamentöse Therapie werden die die Entsprechenden Codierungen, sobald vorhanden ergänzt.

#### Dr. Ralf Husain

Das Muskelzentrum Thüringen am Universitätsklinikum Jena ist ein zertifiziertes Neuromuskuläres Zentrum (DGM-Gütesiegel für Neuromuskuläre Zentren). [...] Uns ist bewusst, dass wir mit den aktuellen Patientenzahlen unter den geforderten Mindestzahlen liegen. Die Weiterversorgung der bereits therapierten Patienten sollte aber im Rahmen des bestehenden Vertrauensverhältnisses und wohnortnah erfolgen. Perspektivisch sehen wir

Steigerungsmöglichkeiten der Patientenzahlen, sodass wir gemäß der – erforderlichen – strengen Kriterien die Behandlungsqualität prinzipiell gewährleisten können.

Nach unserem Kenntnisstand wären wir das einzige Gentherapie-Behandlungszentrum im Bundesland Thüringen, zudem gebe es im benachbarten Bundesland Sachsen-Anhalt kein Gentherapie-Behandlungszentrum (für Zolgensma®). Insofern besteht aus unserer Sicht eine besondere Situation, bei der neben - von den Geburtenzahlen abhängigen - Fallzahlen die qualifizierte Versorgung sowie wohnortnahe Diagnostik und Therapie von entsprechenden Patienten auch in Bundesländern mit niedriger Bevölkerungsdichte gewährleistet sein sollte. Insofern halten wir unser Neuromuskuläres Zentrum aufgrund der geographischen Lage und Zuständigkeit für das Bundesland Thüringen wichtig für ein flächendeckendes Netz der Versorgung.

#### Dr. Flotats-Barstardas/ Prof. Dr. S. Meyer

[...] Eine Beschränkung der Behandlung von SMA-Patienten mit Onasemnogen-Abeparvovec auf Zentren, welche eine Mindestanzahl von 20 Patienten innerhalb von 3 Jahren bzw. 5 Patienten bei denen eine Therapie in einem Alter < 1 Jahr in den letzten 3 Jahren begonnen wurde, führt zu einer für die betroffenen Patienten und Familien negativen Zentralisation und damit geografischen Einschränkung der Therapiemöglichkeiten, die kritisch zu sehen ist. [...] Neben den oben aufgeführten Punkten möchten wir an dieser Stelle darauf hinweisen, dass an unserer Universitätskinderklinik, Universität des Saarlandes, Campus Homburg, neben der neuropädiatrischen und neurologischen Expertise auch alle relevanten pädiatrischen Subdisziplinen (insbesondere päd. Kardiologie, päd. Onkologie, päd. Endokrinologie) sowie sämtliche relevanten Nachbardisziplinen aus der Erwachsenenmedizin vorgehalten werden. [...]

#### Dr. Wiegand

Die aufgestellten Mindestanforderungen sind willkürlich und können genauso wenig „echte“ Erfahrungen mit SMA darstellen und bauen für eine patientenbezogene Betreuung neue unverständliche Hürden auf. Auch die Daten der vorhandenen Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie lassen, auch wenn die vorhandene Datenlage noch dünn sein sollte, keine extreme Notwendigkeit erkennen, derlei hohe Hürden zu verlangen. Die Durchführung anderer vorhandener Therapien ist in Einzelfällen sicherlich in der Durchführung komplizierter/schwieriger als die Durchführung der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie. Die Fähigkeit zur richtigen Beratung macht sich sicherlich nicht alleine an willkürlichen Behandlungszahlen bemerkbar. Anforderungen an die umgebenen vorzuhaltenden Infrastrukturen sind sicherlich viel schwieriger und wichtiger, insbesondere der möglichen Notfallsituationen.

[...] Die erhobenen Mindestanforderungen lassen es z.B. nicht zu, dass das pädiatrische Muskelzentrum der UKSH Kiel, und soweit ich weiß auch des UKSH Lübeck, für die nächsten Jahre an der Versorgung der SMA-Patienten mit Onasemnogen-Abeparvovec teilnehmen kann. Dies würde eine flächendeckende dtl. Versorgungsverschlechterung für eine große Region und eine weitere Schwächung dieser wichtigen Strukturen über Jahre bedeuten. [...]

Für mein Zentrum, das Mitglied des Muskelzentrums Hamburg ist, kommt erschwerend hinzu, dass wir erst sehr kurz „am Markt“ sind und somit dtl. weniger Chancen haben diese Kriterien zu erfüllen, und durch die Mindestanforderungen, die der Beschluss des GBA zu „Erfragungen“ in der Behandlung mit der spinalen Muskelatrophie in unserer weiteren Entwicklung und dem Angebot an unsere Patienten erheblich geschwächt werden. Patienten die von uns bereits betreut und versorgt werden, welche aber grundsätzlich Kandidaten zur Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie sind, müssen weitergeleitet werden. [...]

Eine Herabsetzung der Mindestanforderung an die Erfahrungen der behandelnden Neuropädiater und der Behandlungseinrichtungen wäre sehr wünschenswert und würde die sehr gute Struktur die sich in der SmartCare-Initiative darstellt fördern und sichern. Mir ist bekannt, dass sich die vom GBA aufgestellten Mindestanforderungen an die Behandler bzw. an die Behandlungseinrichtung auf das 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. bezieht, jedoch waren nicht alle Kliniken eingeladen bzw. anwesend. [...]

Da für SMA-Kinder ein möglichst schneller Therapieertritt von entscheidender Bedeutung ist und die Behandlungsstrukturen durch die Einschränkungen des GBA-Beschlusses an die Mindestanforderungen zur Behandlung mit Onasemnogen-Abepravovec die SMA-Patienten zu den wenigen Kliniken leitet, die diese Mindestanforderungen erfüllen, wird es für die anderen Kliniken schwieriger, wenn nicht gar unmöglich sein zukünftig/nachträglich den §9, insbesondere für einen Vertreter des verantwortlichen Leiters, zu erfüllen. Erfahrungen in der Behandlung (in diesem Fall: Beginn einer Therapie) von Kindern unter 1 Jahr werden dann kaum mehr möglich sein.

Deshalb ist es wichtig, dass auch Kliniken, die die Mindestanforderungen nicht erfüllen, in der Nachsorge der Patienten unter 1 Jahr noch beteiligt werden, damit auch Erfahrungen noch in dieser Altersgruppe gesammelt werden können. Ansonsten ist es ggf. für eine Klinik die die Kriterien nicht erfüllt zukünftig unmöglich je die Kriterien zu erfüllen („alle die draußen sind, sind für immer draußen“). [...]

Eine Veränderung der Nachbehandlungskriterien zugunsten von Kliniken, die nicht in der primären Behandlung mit Onasemnogen-Abepravovec eingebunden sein werden, insbesondere für die Behandlung von SMA Kindern unter 1 Jahr, wäre wünschenswert.

Auch sollte das Kriterium „Erfahrungen“ für die Vertreter von „mindestens 5 Patienten im ersten Lebensjahr mit der Therapie begonnen habe“ in „mindestens 5 Patienten im ersten Lebensjahr betreut haben“ vereinfacht werden.

#### Dr. Gudrun Schreiber

Nach Durchsicht des Anforderungskataloges ist uns aufgefallen, dass gerade bezüglich der Patientenzahlen von 5 Patienten < 12 Monate sicherlich in vielen Zentren Engpässe auftreten werden. Oft liegt zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn ein längerer Zeitraum, da die Therapien bei den Kassen beantragt werden müssen, bei kleineren Kassen oft mit Widerspruchsverfahren, so dass die Kinder häufig zwischen 12 und 18 Monaten bei Therapiebeginn sind. Auch sind die sehr jungen SMA I Patienten eher selten, die meisten Kinder werden nach unserer Erfahrung im Alter zwischen 6 und 12 Monaten diagnostiziert. Es sollte daher möglich sein, auch bei (noch) Nichterfüllen eines Kriteriums und bereits Therapieerfahrung mit Zolgensma Ausnahmeregelungen zu schaffen, wenn alle anderen Kriterien vollumfänglich erfüllt sind im Sinne einer Kontinuität in der Nachbetreuung der bereits behandelten Patienten. Zudem plädieren wir für eine Anhebung der Altersgrenze für die jungen Patienten auf < 18 Monate anstatt < 12 Monate bei Therapiebeginn.

#### BIO Deutschland /BPI

Vor diesem Hintergrund und weiterer Arzneimittel für neuartige Therapien für neuromuskuläre Erkrankungen sollten die Qualitätsanforderungen nicht dazu führen, dass durch eine zu starke Zentrumsbeschränkung mögliche Versorgungsengpässe drohen. Gerade neuromuskuläre Zentren die von der Deutschen Gesellschaft für Muskelerkrankungen (DGM) zertifiziert sind, sollten für die Nachsorge eingebunden werden. Patientinnen und Patienten werden dort bereits heute sehr gut und oft wohnortnah versorgt. Eine Versagung der Versorgung mit Onasemnogen-Abepravovec würde insbesondere dann einen Einschnitt für die Betroffenen

bedeuten, ohne dass eine zwingende Notwendigkeit für einen solchen Einschnitt besteht, wenn diese Zentren bereits Therapieerfahrungen im Indikationsgebiet mit Nusinersen bzw. der Anwendung von Onasemnogen-Abepravovec haben. Hier könnte eine Übergangsregelung helfen, um diesen Zentren eine Anpassung an die geforderten Maßnahmen zu ermöglichen ohne dass eine Unterbrechung der weiteren Betreuung der Betroffenen erfolgt.

§ 3 legt die personellen und fachlichen Anforderungen an das ärztliche Personal fest. In der Aufzählung des § 3 S. 2 ist unklar, ob es sich um kumulative oder alternative Anforderungen handelt. Dies sollte eindeutig festgelegt werden.

Pfizer

Wir befürworten eine adaptierte Position 2.

**Anmerkung:**

Eine Regelung hinsichtlich dieser Anforderungen ist zu begrüßen, wenn sie nicht zu eng ausgelegt wird. Denn sonst könnte es zu einer sehr geringen Anzahl von Zentren (<10) bei dieser seltenen Erkrankung führen. Könnten bitte die ausführlichere Grundlage für die Schwellenwerte evt. Im Dokument für tragende Gründe angegeben werden? Gäbe es eventuelle Studien zur Evidenz bei SMA, die belegen, dass die Assoziation von der angegebenen Quantität (d.h. der angegebenen Schwellenwert) an behandelten Patienten auch tatsächlich zu einer höheren Qualität führte? Gibt es Aussagen von medizinischen Fachverbänden und Experten, die die Lage in Deutschland hinsichtlich aller Faktoren berücksichtigen? Hier sollte auch der Tatsache Rechnung getragen werden, dass zur ganz konkreten Anwendung der betroffenen Gentherapie ja erst mehr Erfahrungen gesammelt werden muss.

Nach erster Einschätzung ohne Evidenzgrundlagen erscheinen die Patientenzahlen, die die Kompetenz eines Zentrums widerspiegeln sollen, als etwas zu hoch gegriffen für eine seltene Erkrankung. Die tatsächlichen SMA Zahlen an einem konkreten Zentrum könnten außerdem über die Jahre möglicherweise stark schwankend sein, eben aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und deren Inzidenz /Prävalenz in einer konkreten Region in Deutschland. Hier drohen bei MDK Prüfungen große finanzielle Einbußen der Zentren einhergehend mit möglichen Betreuungsgespässen der Patienten.

Hier zusätzliche Informationen, die uns vorliegen:

- Inzidenz der SMA in Deutschland ist 1:7500 Kinder bei 750.000 Geburten/Jahr in Deutschland
- 100 Kinder mit SMA/Jahr in Deutschland geboren, bzw. 300 Kinder in 3 Jahren
- Mindestens 50-75% verstarben bisher im 1.-3. Lebensjahr (2, 3)<sup>3</sup>

Somit kann es kaum entsprechend gebündelte Erfahrung an einzelnen Zentren geben, denn die Versorgungslage in Deutschland ist wie folgt.

- 100 SPZ (Sozialpädiatrische Zentren) lokoregional (1. Ansprechpartner)
- In 3 Jahren insgesamt 3 Kinder mit SMA je SPZ, also 1/Jahr
- 40 neuromuskuläre Zentren (5) (NMZ), die von der DGM registriert worden sind zur Nusinersen- Therapie (was auch als Voraussetzung gesehen wird, um Gentherapie anwenden zu dürfen (1) ; (2. Ansprechpartner); NMZ sind oft Teil eines SPZ; Nicht alle NMZ, die Nusinersen geben durften, erfüllen die anderen vorgeschlagenen Anforderung für die Verabreichung von Gentherapien (Stichwort Fallzahlen)
- In 3 Jahren 7,5 neu-erkrankte Kinder mit SMA je NMZ, oder  $\geq 2$ /Jahr

Ungerechtfertigt hohe vorausgegangene Patientenzahlen an den Behandlungszentren erhöhen zwar die Qualität der Behandlung; verhindern aber den Zugang zur Therapie, verringern die Lebensqualität der Patienten und reduzieren die regionale Berufserfahrung der

Ärzte mit Gentherapie (Monopolstellung). Die DGM geht lt. dem G-BA Schreiben zu den Tragenden Gründen von wahrscheinlich zehn Zentren für Deutschland aus, die alle Kriterien schaffen.

- Es ist essentiell, dass der Zugang zur Therapie wenigstens 1x pro Bundesland möglich ist. Das Behandlungszentrum betreut die Patienten vollumfänglich psychosozial, hierfür braucht es lokale Kenntnisse über Leistungserbringer und Kostenträger sowie eine Vernetzung mit Behörden.
- Eine Therapie fernab der Heimat birgt für die ohnehin sehr stark belasteten Familien (finanziell, beruflich, Geschwister, Vertrauen, Zeitaufwand) eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität, möglicherweise über einen Zeitraum von mindestens einem bis zu fünf Jahren.
- Die Weitergabe von Wissen in der Ärzteschaft wird durch mangelnde Erfahrung in bestimmten regionalen Netzwerken reduziert

**Vorschlag:** Geringere Patientenzahlen festlegen durch Stellungnahmen von Experten und Fachgesellschaften im SMA Bereich und evtl. weiterer Evidenz zum Schwellenwert und Zusammenhang von Quantität und Qualität im konkreten Fall der Gentherapie-Anwendung und Nachbehandlung. Verschiedenen Leistungserbringer je nach prästationärer bis poststationärer bis hin zur ambulanten Phase konkret unterscheiden.

### **Bewertung der Einwände zu § 3**

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 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-Abepravovec. 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-Abepravovec 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 Symptombildes der SMA ist es essenziell, dass die behandelnden Fachärztinnen und Fachärzte ausreichend Erfahrung in dieser Altersgruppe haben, um frühzeitig atypische Verlaufsformen erkennen und eine zutreffende Prognoseeinschätzung abgeben zu können. Hinzu kommt, dass sich die Kinder in dem Alter nicht aktiv in die Behandlung einbringen können und die Krankheitsbeurteilung nur auf der Einschätzung der Ärztinnen und Ärzte und der Angehörigen basiert. Bislang ist anhand der Angaben aus dem SMArtCARE-Register davon auszugehen, dass etwa 10 – 15 Behandlungszentren bereits jetzt diese Kriterien in Bezug auf die Mindestmenge an neuromuskulären Erkrankungen als auch in Bezug auf die Erfahrungen in der Behandlung der SMA erfüllen. Um hinreichend Kenntnis des Erkrankungsbildes, dessen Verlaufsprognose und Behandlungsoptionen in der klinischen Praxis, auch vor dem Hintergrund des heterogenen Symptombildes, zu erlangen, ist eine Mindestanzahl an behandelten Patientinnen und Patienten mit SMA erforderlich, um eine adäquate Beratung und Behandlung für Patientinnen und Patienten mit SMA sicherzustellen.

Durch die festgelegte Mindestmenge wird die Kompetenz in den Behandlungszentren gebündelt und schließt somit eine Gelegenheitsversorgung unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung und der Komplexität des Erkrankungsbildes aus.

Die vorliegende Festsetzung der Mindestmengen über 3 Kalenderjahre vor Behandlungsbeginn gerechnet erlaubt zufällige 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.

#### **2.3.4 Einwände zu § 4: Anforderungen an Diagnostik sowie Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen**

##### BDL

Für die SMN2-Testung mittels MLPA3-Analytik setzen Sie eine Mindestgrenze von 50 SMN1/SMN2-Testungen/Jahr an. Wir vertreten die Auffassung, dass eine Untergrenze hier aus den folgenden Gründen nicht geeignet ist, die Qualität der Testung zu sichern:

- Wird der Zugang der medizinischen Labore zu dieser Testung eingeschränkt, geht fachliche Kompetenz in Laboren verloren bzw. kann nicht weiterentwickelt werden. Aktuell unterstreicht jedoch das Beispiel der Ad-hoc-Entwicklung von Inhouse-Infektions-tests bundesweit (das die deutsche Sonderstellung in der COVID-19-Pandemie begründet) die Bedeutung dezentral vorgehaltener Fachkompetenz für die Versorgungsqualität. Bitte bedenken Sie zudem, dass bzgl. einer Weiterentwicklung des Tests gerade Labore mit geringem Probenaufkommen ausgeschlossen werden, die sich intensiver der Forschung widmen.
- Mindestgrenzen, die geeignet sind, den Anbieterwettbewerb zu schwächen, setzen falsche Anreize für einen Leistungswettbewerb, der dann nicht über die Qualität der Leistungserbringung, sondern über die schiere Größe (finanzielle Potenz) der Leistungserbringer geführt wird.
- Nicht zuletzt leisten dezentrale Erbringerstrukturen einen Beitrag sowohl für beschleunigte Diagnosen als auch zur Ausfallsicherheit.

## **Änderungsvorschlag:**

Vor diesem Hintergrund bitten wir Sie um folgende § 4 Anforderungen an Diagnostik sowie Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen:

„(2) Die molekulargenetische Diagnostik muss in Laboren durchgeführt werden, die die Anforderungen nach § 5 Absatz 1 Satz 2 Nummer 1 bis 4 GenDG erfüllen. Die Feststellung der SMN2-Genkopienzahl hat mittels MLPA3 Analytik in medizinischen Laboren, zu erfolgen.“

Wir appellieren an Ihre Verantwortung für die Qualität und langfristige Absicherung des Testangebots und stehen Ihnen für Rückfragen gerne zur Verfügung.

### Biogen

Biogen unterstützt die Anforderung, dass die SMN2-Genkopienzahl im Sinne der Therapieentscheidung erhoben wird, schon allein deshalb, weil es für eines der Anwendungsgebiete von Onasemnogen-Abepravovec zwingende Voraussetzung ist. Es ist zu erwarten, dass dies auch zukünftig für die Therapieentscheidung für Zolgensma relevant sein wird, da außerhalb der bisher untersuchten Patientenpopulationen gemäß European Public Assessment Report (EPAR) von Onasemnogen-Abepravovec Daten für Patienten unter 6 Monaten mit Typ 1 SMA mit einer oder zwei SMN2-Kopien vorgelegt werden müssen. Weiterhin werden Daten erwartet für genetisch diagnostizierte Patienten und prä-symptomatische Patienten, die zum Zeitpunkt der Behandlung mit SMA gleich oder jünger als 6 Wochen sind und einer biallelischen Deletion von SMN1 und mit 2 oder 3 SMN2-Kopien.

Biogen möchte in diesem Zusammenhang allerdings auch darauf aufmerksam machen, dass die Genkopien-Zahl des SMN2-Gens nicht alleiniges Kriterium, sondern nur einer von mehreren Faktoren sein kann, der für die Therapieentscheidung zur Behandlung von Patienten mit 5q-SMA relevant ist. Es ist vielmehr ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren neben der SMN2-Kopienzahl – ein weiterer Faktor zur Therapieentscheidung kann das Auftreten von SMA-typischen Symptomen sein. [...]

Es ist abschließend festzuhalten, dass obwohl die SMN2-Kopienzahl als ein prognostischer Indikator dienen kann, eine Variabilität des Krankheitsverlaufs beobachtet wird und das Vorhandensein zusätzlicher, nicht identifizierter modifizierender Faktoren wahrscheinlich ist. Die unsichere Aussagekraft der SMN2-Kopienzahl hinsichtlich des zu erwartenden Schweregrads der SMA sollte zukünftig noch durch Biomarkerdaten, speziell auch bei präsymptomatischen Patienten, bei der Therapieentscheidung unterstützt werden. Die Genkopien-Zahl des SMN2-Gens ist zwar zwingend vorausgesetzt (bis zu 3 Kopien) für ein Teilanwendungsgebiet von Onasemnogene. Gemäß der Fachinformation zu Zolgensma gilt: „Wenn möglich, sollte der Impfplan des Patienten an die begleitende Kortikosteroid Gabe vor und nach der Infusion von Onasemnogen-Abepravovec angepasst werden“ und „Eine saisonale RSV-Prophylaxe wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4)“. Lebendimpfstoffe wie Masern-Mumps-Röteln (MMR) und Varizellen sollten bei Patienten unter einer immunsuppressiven Steroiddosis (d. h.  $\geq 2$  Wochen täglicher Gabe von 20 mg oder 2 mg/kg Körpergewicht Prednison oder Äquivalent) nicht angewendet werden.“

### Pfizer

Konsistenz mit Fachinformation wahren

Versuche weitere oder anders formulierte Kriterien als in der Fachinformation zu Indikations- und Diagnosestellung etc in dem Beschluss aufzunehmen, sollten genau überprüft werden. Mögliche Inkonsistenzen mit der Fachinformation müssen vermieden werden, da diese den zugelassenen Stand widerspiegelt. Abweichende Vorgaben bergen das Risiko einer nicht zulassungskonformen Anwendung des Arzneimittels, für welche der verschreibende Arzt haften würde. Hier wäre zu überlegen, ob nicht eher auf das Vorliegen von Ausstattung, und Personal und Prozesse gelegt werden sollte, als zusätzlich die Diagnose- und

Indikationsstellung nochmals zu regeln. Letztere sind meist in der Fachinformation geklärt und entwickeln sich im wissenschaftlichen Diskurs zum Fortschritt in Therapien und Diagnostik oft weiter.

Die Testwerte für Indikationsstellung sollte durch die Fachinformation geregelt sein und darauf verwiesen werden. Insofern auch Vorgaben zu Tests und Diagnostik-Ausstattung/Prozesse etc. in Fachinformation enthalten sind, sollten diese konsistent so übernommen werden und nur einfach darauf referenziert werden.

- Punkt: „Vorliegen einer molekulargenetischen Diagnostik bezüglich der Deletion oder Mutation des SMN1-Gens inklusive Bestimmung der SMN2-Gen-Kopienzahl für das Vorliegen einer SMA, die nicht länger als 12 Monate zurückliegen darf“
- Ausstattung: hier sollte eher beschrieben werden, welche Vorkehrungen und Ausstattung vorgehalten werden muss von jedem Qualitätszentrum, z.B. Labortechnik, Gendiagnostiker etc.
- Indikationsstellung: Hier sollte auf Fachinformation verwiesen werden: Es ist ein valider positiver diagnostischer Test mit annähernder Sicherheit zu fordern. Ein Qualitätszentrum sollte die Koordination zu valider Diagnostik mit hoher Aussagekraft durch eigenes Labor oder gutes Referenzlabor zu Sensitivität /Spezifität der Tests sicherstellen können.

**Anmerkung:** Ein Verweis auf Evidenz für einen veralteten Wert nach 12 Monaten fehlt. Dies wäre nicht kindgerecht und medizinisch nicht zweifelsfrei; Das Genom ändert sich nicht und die Durchführung in einem höchst kompetenten Gendiagnostik-Labor wird im Beschluss auch detailliert beschrieben und gefordert. Somit wäre es bei so jungen Patienten evtl. sogar Körperverletzung, dem Kind zweimal die gleiche Diagnostik aufzubürden.

**Punkt:** „Vorliegen eines Tests auf AAV9-antikörper“

Vorschlag: Hier soll eher festgelegt werden, dass ein Qualitätszentrum diesen Test auf AAV9-antikörper adäquat durchführen kann, als was der genaue Grenzwert sein soll. Solche Grenzwerte sollten eher in Fachinformation oder im wissenschaftlichen Diskurs geregelt werden, welcher Grenzwert für die konkrete Gentherapie bei einer speziellen Erkrankung bei einem speziellen Patienten relevant ist.

**Punkt:** „Prüfung und ggf. Anpassung des Impfplans • Beratung über saisonale RSV – Prophylaxe“

Anmerkung: Unter Immunsuppression ist gerade bei kleinen Kindern eine RSV-Prophylaxe (RS-Virus macht schwere Bronchitiden/Pneumonien) indiziert, evtl. auch Pneumokokken und Meningokokken-Impfungen. Die Impfempfehlungen der StiKo sollten dem Konsensus Papier (1) der GNP/DGM entnommen werden: also möglichst Vervollständigung des Impfplans bis 2 Wochen vor Beginn der Gentherapie sowie RSV-Prophylaxe bei allen <2 Jahren, und solchen, die nicht sitzen können.

**Punkt:** „Vorliegen einer standardisierten motorischen Funktionsdiagnostik gemäß den Empfehlungen zur „Verlaufsbeobachtung und Therapieevaluation bei spinaler Muskelatrophie“ der SMArtCARE Initiative“.

Anmerkung: Es bleibt fraglich ob für die Indikationsstellung das Vorliegen einer Funktionsdiagnostik nötig ist. Sicher ist für die Verlaufsbeobachtung ein Baseline-Funktionsdiagnostischer Test mit Follow-Ups nötig, aber für die Indikations- und Diagnosestellung selbst sollte dies nicht zwingend sein, so lange die Fachinformation nicht mehr dazu sagt.

Zudem sollte hier auf tatsächlich in peer-reviewed journals akzeptierte Leitlinien zur nötigen Funktionsdiagnostik verwiesen werden als auf eine Webseite zu verweisen, die eher ein konkretes Register und Datenbank beschreibt, als auf die tatsächlichen Funktions-tests einzugehen. (Der Beschluss zu AbD zu evtl. Smartcare wird unter anderen Paragraphen und Prozessen geregelt und sollte mit hundertprozentiger Sicherheit mit den EMA Nachzulassungsaufgaben und der finalen ABDE Entscheidung abgestimmt sein und darauf mit cross-Verweis Bezug genommen werden).

#### VUD

**§ 4 Abs. 1:** Hier wird für Position 2 votiert, wobei die letzten Wörter „der SMARtCARE Initiative“ zu streichen sind.

**§ 4 Abs. 4:** Hier wird für Position 1 votiert. Die Durchführung von standardisierten motorischen Funktionstests ist bereits in § 4 Abs. 1 enthalten.

#### Dr. Susanne Hanser

**§ 4 Abs. 1, erster Spiegelstrich:** Wir sehen es als sehr kritisch an, dass der genetische Befund nicht älter als 12 Monate sein darf. Der genetische Befund ändert sich im Verlauf der Erkrankung nicht, sodass hier eine etwaige Wiederholung dieser Diagnostik, nur um diese Zeitvorgabe einzuhalten, nicht sinnvoll ist, nämlich nicht erforderlich und nicht zweckmäßig ist, eine vermeidbare zusätzliche Belastung für die Patienten darstellt, nicht wirtschaftlich ist und von den Kostenträgern vermutlich nicht vergütet werden wird.

**§ 4 Abs. 2:** Hier teilen wir die „Position 2“ nicht. Die Regelung des Eingangssatzes zu diesem Absatz ist ausreichend, d.h. „<sup>1</sup>Die molekulargenetische Diagnostik muss in Laboren durchgeführt werden, die die Anforderungen nach § 5 Absatz 1 Satz 2 Nummer 1 bis 4 GenDG erfüllen.“

#### GNP/ Fachgesellschaft der Kinder- und Jugendmedizin

**§ 4 Abs. 2:** „Die Feststellung der SMN2-Genkopienzahl hat mittels MLPA Analytik in Laboren, die mindestens 50 SMN1/ SMN2 Testungen pro Jahr durchführen, zu erfolgen.“

Kommentar: Die GNP begrüßt den Vorschlag. Die Sichererstellung der entsprechenden Qualitätsmaßnahmen obliegt demnach aber nicht dem Behandler, sondern den humangenetischen Labors. Falls aus Sicht des G-BA notwendig, könnte dies ggf. ergänzt werden.

#### BIO Deutschland

§ 4 Abs. 1 S. 1 trifft Aussagen zu „entsprechenden strukturellen Vorhaltungen“. Aus dem Wort „Vorhaltungen“ wird nicht eindeutig klar, ob diese als Ausstattung vor Ort vorhanden sein muss oder auch mittels einer Kooperation (vgl. § 2 Abs. 2) als mobile Ausstattung zeitnah vor Ort verfügbar sein kann. Zum einen betrifft das Großgeräte, die nicht zwingend in dem Zentrum stehen, aber in angebundenen Instituten oder Kliniken innerhalb weniger Minuten erreichbar sind. Vor dem Hintergrund, dass diagnostische Verfahren verstärkt *Point-of-Care*-Methoden mit mobilen Geräten verbinden, könnte zukünftig ein Gerät (Medizinprodukt) nicht nur mehr rein stationär eingesetzt werden. Diese Geräte würden dann nicht mehr stationär vorgehalten werden. Hier wäre es vielmehr wichtig, dass auf diese Geräte in kurzer Zeit anlassbezogen zugegriffen werden kann.

#### **Bewertung der Einwände zu § 4**

Das Vorliegen aller gemäß Fachinformation vorgeschriebenen Anforderungen werden als Mindestvoraussetzung für die Anwendung von Onasemnogen-Abeprarvovec gefordert. Die Qualitätsanforderungen widersprechen der Fachinformation nicht. 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 liefert, wird die umfassende molekulargenetische Diagnostik inklusive der Analyse der SMN2-Genkopienzahl vorliegend als eine Qualitätsanforderung definiert. Zur qualitätsgesicherten Anwendung von Onasemnogen-Abeprarvovec 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 beeinflusst und sich zudem die Erkenntnisse zur Durchführung dieser Tests kontinuierlich weiterentwickeln. Darüber hinaus ist eine Anwendung von Onasemnogen-Abeprarvovec 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-Abeprarvovec nach Verstreichen von über einem Jahr erfordert daher aus den genannten Gründen eine erneute Diagnosestellung. 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. In Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass in Abhängigkeit von der Qualität der durchgeführten molekulargenetischen Tests unterschiedliche Testergebnisse resultierten. Absatz 2 sieht daher vor, dass an die Feststellung der Genkopienzahl des SMN2 – Gens besondere Anforderungen gestellt werden, um valide Testergebnisse zu gewährleisten. In den Experteninterviews sowie in der wissenschaftlichen Literatur wird beschrieben, dass zur Bestimmung der SMN2-Genkopienzahl die MLPA –Analytik den Gold-Standard darstellt. 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.

Des Weiteren werden in Absatz 1 weitere, auch in der Fachinformation von Onasemnogen-Abeprarvovec 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 Ziegler et al.<sup>1</sup> 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-INTEND oder der HFMSE, die je nach motorischen Fähigkeiten oder Kooperationsmöglichkeiten des Patienten allein oder in Kombination durchgeführt werden.

Als Vorhaltungen sind sowohl strukturelle als auch prozessuale Vorkehrungen gemeint, sodass entsprechende Testungen veranlasst werden können.

### **2.3.5 Einwände zu § 5: Anforderungen an Infrastruktur und Organisation**

#### VUD

Der Beschlussentwurf zu § 5 besagt, dass jede Patientin oder jeder Patient mit Überweisung aufgrund des Verdachts auf eine SMA unverzüglich, spätestens innerhalb von 3 Werktagen, vorstellig werden kann. Dies würde den Aufbau von weiteren erheblichen Ressourcen erfordern, da der Beschlussentwurf nicht zwischen einer gesicherten Diagnose SMA und einer möglichen Verdachtsdiagnose SMA unterscheidet. Zudem fehlt eine Priorisierung in der Terminvergabe auf diejenigen Patientinnen und Patienten, für die aufgrund von ihres bereits erreichten Alter und Gewicht eine Behandlung mit Zolgensma gemäß Fachinformation zeitkritisch ist.

**Änderungsvorschlag:** Die Behandlungseinrichtung im Sinne von Abschnitt B hat organisatorische Vorkehrungen zu treffen, dass Patientinnen und Patienten mit Überweisung aufgrund der gesicherten Diagnose SMA unverzüglich, spätestens innerhalb von drei Werktagen, vorstellig werden können. Patientinnen und Patienten, die bereits 20 Monate alt sind oder ein Körpergewicht von 12 kg haben, mit Überweisung aufgrund einer Verdachtsdiagnose SMA sollten innerhalb von 2 Wochen vorstellig werden können.

#### BPI

In § 5 des Beschlusses hat der G-BA die Vorhaltung von Aufnahmekapazitäten definiert. Dies ist grundsätzlich zu begrüßen, kann jedoch in Zukunft im Zusammenspiel mit neuen Therapien und dem Neugeborenenenscreening zu möglichen Versorgungsengpässen führen, da diese Vorhaltekriterien hauptsächlich von großen Zentren umgesetzt werden können, was eine Abnahme regionaler Versorgungsmöglichkeiten zur Folge haben könnte.

GNP (Gesellschaft für Neuropädiatrie) / Fachgesellschaft der Kinder- und Jugendmedizin „Die Behandlungseinrichtung...hat organisatorische Vorkehrungen zu treffen, dass Patientinnen

und Patienten mit Überweisung aufgrund des Verdachtes auf eine SMA unverzüglich, spätestens innerhalb von drei Werktagen, vorstellig werden können.“

**Kommentar:** Diese Vorgabe erfordert enorme Ressourcen, die von den Behandlungszentren vorgehalten werden müssten. Der ursprüngliche Vorschlag der Anwender war, dass „jeder Patient mit gesicherter SMA unter 2 Jahren innerhalb von drei Tagen im SMA-Behandlungszentrum gesehen werden muss“. Die jetzige Formulierung könnte dazu führen, dass jedes Kind mit Muskelschwäche und theoretisch möglicher SMA innerhalb von 3 Tagen gesehen werden muss, in der Summe eine kaum zu realisierende Vorgabe. Wir würden daher darum bitten, den ursprünglichen Vorschlag zu verwenden.

### **Bewertung der Einwände zu § 5**

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.

### **2.3.6 Einwände zu § 6: Personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche Personal einschließlich apparativer Ausstattung**

**§6 Abs. 2:** „Außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist jeweils mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten.“

**Kommentar:** Ein neuropädiatrisch besetzter Rufbereitschaftsdienst mit entsprechender Behandlungserfahrung in der SMA ist an den Anwendungszentren/Universitätskliniken in Deutschland aktuell nicht vorhanden und dementsprechend unter den aktuellen Voraussetzungen nicht darstellbar. Hier müsste ggf. die aktuelle Formulierung dahingehend spezifiziert werden, dass generell ein „pädiatrisch oberärztlich besetzter Rufbereitschaftsdienst außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten“ am Zentrum vorzuhalten ist. Darüber hinaus sollte in jedem Fall „werktags zwischen 8-17Uhr und an den Wochenenden zwischen 8-12Uhr ein entsprechend in der SMA- und Gentherapie erfahrener Neuropädiater anwesend“ sein. Falls die aktuelle Vorgabe so Bestand haben soll, bittet die GNP ausdrücklich um eine Berücksichtigung bei der Refinanzierung der Zentren. Inhaltlich und dann auch so möglich würde die Fachgesellschaft das begrüßen.

Dr. Susanne Hanser

**§ 6 Abs. 2:** Während der Dienstzeit ist ein Neuropädiater jederzeit verfügbar, außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten wird eine Rufbereitschaft vorgehalten. Dass diese Rufbereitschaft immer ein Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie ist, wird in dem Entwurf u.E. nicht ausdrücklich gefordert. Allerdings könnte der Text möglicherweise so ausgelegt werden, dass auch die Rufbereitschaft immer durch einen Neuropädiater erfolgen müsste. Eine textliche Klarstellung wäre daher wünschenswert (z.B. „... ist jeweils mindestens eine Rufbereitschaft durch einen Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin vorzuhalten“).

VUD

**§ 6 Abs. 3:** Siehe obige Anmerkungen in Teil I

**§ 6 Abs. 4:** Der Beschlussentwurf sieht vor, dass die „Fachdisziplinen“ pädiatrische Kardiologie und pädiatrische Pneumologie durch eigene Fachabteilungen oder durch Kooperationen zu gewährleisten sind. Falls die Fachabteilung nicht aus dem Feststellungsbescheid hervorgeht, sind hilfsweise mindestens eine organisatorische Abgrenzung und eine eigenständig verantwortliche Leitung erforderlich. Der Begriff „Fachdisziplin“ ist unklar und nicht in der Muster-Weiterbildungsordnung der BÄK definiert. Zudem wird der Begriff „Fachdisziplin“ im Weiteren mit dem Begriff „Fachabteilung“ gleichgesetzt, was auch medizinisch abzulehnen ist.

Darüber hinaus ist unklar, mit welcher medizinisch-wissenschaftlichen Begründung oder mit welcher Evidenz die Fachdisziplinen oder gar Fachabteilungen pädiatrische Kardiologie oder pädiatrische Pneumologie gefordert werden. Die Tragenden Gründe enthalten hierzu keine Begründungen. Bei akuten respiratorischen Problemen besteht nach der Muster-Weiterbildungsordnung insbesondere die Kompetenz bei Fachärzten der Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatzweiterbildung Intensivmedizin oder auch Fachärzte für Anästhesie. Formal besteht nach der Muster-Weiterbildungsordnung für die Fachärzte „Innere Medizin und Pneumologie“ bzw. „Innere Medizin und Kardiologie“ zudem keine Altersbegrenzung, so dass diese auch Kinder und Jugendliche behandeln dürfen und können. Daher können diese medizinisch-wissenschaftlich nicht per se ausgeschlossen werden.

#### **Änderungsvorschlag:**

<sup>1</sup>Ergänzend zu den Anforderungen nach Absatz 1 und 2 sind folgende Kompetenzen vorzuhalten:

- Laboratoriumsmedizin
- Kompetenzen für pneumologische / respiratorische Akutsituationen, z.B. durch Fachärztinnen und Fachärzte der Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatzweiterbildung Intensivmedizin oder Fachärztinnen und Fachärzte der Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatzweiterbildung pädiatrische Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Anästhesie oder Fachärztinnen und Fachärzte „Innere Medizin und Pneumologie“

<sup>2</sup>Die Verfügbarkeit der Fachdisziplinen ist durch eigene Fachabteilungen des Krankenhauses oder nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 durch Kooperationen zu gewährleisten. <sup>3</sup>Sofern im Feststellungsbescheid keine entsprechenden Teilgebiete ausgewiesen werden, gelten solche Abteilungen als Fachabteilungen im Sinne des Beschlusses, die organisatorisch abgegrenzt sind, von Ärztinnen oder Ärzten eigenständig verantwortlich geleitet werden und über die apparativen und räumlichen Ausstattungen des jeweiligen Fachbereichs verfügen. <sup>4</sup>Soweit die Verfügbarkeit durch Kooperationen nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 sichergestellt wird, müssen die Leistungen am Ort der Behandlung mit Onasemnogen-Abepravovec erbringbar sein.

#### GNP (Gesellschaft für Neuropädiatrie) / Fachgesellschaft der Kinder- und Jugendmedizin

**§6 Abs. 4:** „Ergänzend zu den Anforderungen nach Absatz 1 und 2 sind folgende Fachdisziplinen vorzuhalten: pädiatrische Pneumologie“

Oft werden die bei der SMA notwendigen Kenntnisse zur pneumologischen Versorgung der Patienten auch von Kolleg\*innen der päd. Intensivmedizin mit Schwerpunkt- bzw. Zusatzbezeichnung „Pädiatrische Pneumologie“ vorgehalten. Die GNP schlägt daher vor, dass entsprechende „Expertise in der pneumologischen Versorgung am Standort in Form von mindestens einem Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit der Schwerpunkt- bzw. Zusatzbezeichnung „Pädiatrische Pneumologie““ vorgehalten werden muss, eine „eigene Abteilung“ ist aber aus Sicht der Fachgesellschaft nicht zwingend notwendig.

#### Pfizer

Anmerkung: Die allgemeine Berufserfahrung der Neuropädiater kann nach Abschluss der Subspezialisierung bei 2 Jahren an einem neuromuskulären Zentrum belassen werden, aber die ortsgebundene Berufserfahrung von 2 Jahren Vollzeitäquivalenten ist unnötig, denn zur Orientierung am Zentrum und zur interdisziplinären Vernetzung genügen 3-6 Monate. Diese Empfehlung übersteigt auch die Forderungen im Konsensus Papier der Fachgesellschaften GNP/SMA 1.

### **Bewertung der Einwände zu § 6**

Die Verfügbarkeiten der Fachärzte wurden im Beschluss angepasst.

„<sup>1</sup>In der Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Onasemnogen-Abepravovec erfolgt, muss abweichend von der Anforderung nach Absatz 1 die für die Anwendung von Onasemnogen-Abepravovec verantwortliche Ärztin oder der verantwortliche Arzt und mindestens eine weitere klinisch tätige Ärztin oder ein weiterer klinisch tätiger Arzt Fachärztinnen oder Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie sein.<sup>2</sup>Die Ärztinnen oder Ärzte nach Satz 1 müssen bezogen auf Vollzeitäquivalente über eine mindestens zweijährige einschlägige Berufserfahrung in einer Behandlungseinrichtung verfügen, welche die unter § 3 Absätze 1 und 2 aufgeführten Anforderungen erfüllt. <sup>3</sup>Während werktäglicher Dienstzeit muss die ärztliche Betreuung in der Behandlungseinrichtung, in der Onasemnogen-Abepravovec zur Anwendung kommt, gemäß Facharztstandard in der Fachdisziplin für Kinder- und Jugendmedizin mit Kenntnissen im Bereich der Neuropädiatrie jederzeit verfügbar sein. <sup>4</sup>Außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist jeweils mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten.“

Die Verfügbarkeit der Fachdisziplinen kann durch Kooperation gewährleistet werden, weshalb eine eigene Fachabteilung vor Ort nicht zwingend erforderlich ist.

### **2.3.7 Einwände zu § 7: Personelle und fachliche Anforderungen an das nicht-ärztliche Personal**

#### VUD

**§ 7 Abs. 4:** Hier wird für Position 1 votiert.

#### BIO Deutschland

In § 7 Abs. 4 ist die Position 2 vorzugswürdig, da ein Verweis innerhalb der Maßnahmen zur Qualitätssicherung eher geeignet ist, einheitliche Vorgaben im Rahmen der Qualitätssicherung sicher zu stellen. Im Falle einer Anpassung in § 4 Abs. 4 ohne Anpassung des § 7 Abs. 4 (oder umgekehrt) könnten ansonsten unterschiedliche Anforderungen die Qualitätssicherung erschweren.

#### Pfizer

Sehen Sie Ausführung zu Physiotherapeuten oben. Physiotherapeutische Leistungen sollten in anderen Regularien und Guidelines geregelt werden, da sie für die Nachverfolgung und Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit der Gentherapie und Überwachung der lebenswichtigen Funktionen des Patienten im stationären Bereiche der Anwendung der Gentherapie nicht so entscheidend sind. Sie sind sicher wichtig in der post-stationären Phase und ambulanten Nachbetreuung, jedoch nicht lebensentscheidend bei der Applikation der Gentherapie im Krankenhaus selbst.

## **Bewertung der Einwände zu § 7**

Die Anforderungen an die Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten wurden angepasst und entsprechend differenziert, ob eine Befundaufnahme mittels standardisierter motorischer Funktionstests oder ob eine Behandlung durchgeführt wird.

## **2.3.8 Einwände zu § 8: Anforderungen an die Zusammenarbeit des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals**

### Dr. Susanne Hanser

Hier unterstützen wir entschieden die in der Spalte „Position 1“ formulierten Vorgaben. Es ist nicht erforderlich, nicht zweckmäßig und nicht wirtschaftlich, dass Physiotherapeut\*innen immer an den Teambesprechungen teilzunehmen haben. Diese sollten, wie die anderen in § 6 Abs. 4 genannten Bereiche bei Bedarf hinzugezogen werden.

### VUD

§ 8 Abs. 1 und 2: „Teambesprechung“ Es wird weder für Position 1 noch für Position 2 votiert. Der Begriff widerspricht inhaltlich der Definition des Wortes „Teambesprechung“ in der Qualitätsmanagement-Richtlinie des G-BA und ist daher durch den Begriff „Visite“ oder „Fallkonferenz“ zu ersetzen, die patientenbezogen gelegentlich (d.h. nicht werktätig) erfolgt.

### GNP (Gesellschaft für Neuropädiatrie) / Fachgesellschaft der Kinder- und Jugendmedizin

§8 Abs. 1 Pos. 2: „An jedem Werktag soll eine Teambesprechung stattfinden, an der Fachärztinnen oder Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie sowie Gesundheits- und Kinderkranken-pfleger/innen und Physiotherapeutinnen oder Physiotherapeuten immer teilzunehmen haben.“ Kommentar: Die GNP schlägt vor, Position 2 zugunsten von Pos. 1 ersatzlos zu streichen. Die Umsetzung ist organisatorisch sehr aufwendig ohne eindeutigen Gewinn für die Versorgungsqualität. Allenfalls einmal wöchentliche Teambesprechungen mit allen Fachdisziplinen könnten neben der selbstverständlich notwendigen täglichen Visite aus Position 1 zu einer Steigerung der Versorgungsqualität und interdisziplinären Abstimmung sinnvoll sein.

### Pfizer

Wir sprechen uns für Position 2 aus.

Anmerkung: Nur die fachärztliche Teambesprechung ist im stationären Bereich im Zuge einer Genterapie so häufig nötig; die Teilnahme von anderen Gesundheitspersonal ist ja auch nicht ausgeschlossen. Siehe auch nächster Punkt, wo diese implizit vorgesehen werden.

Hier wird auch nicht zwischen verschiedenen Phasen differenziert: z.B. stationären (interdisziplinäre Visiten möglich) und ambulanten Therapieabschnitt. Positionen könnten so maximal für den stationären Teil gelten. Die gesonderte Erwähnung von PhysiotherapeutInnen ist nicht nötig, da die allgemeine Formulierung bereits alles Gesundheitsberufe impliziert. Es wird zudem hier nicht zwischen den verschiedenen Phasen differenziert.

## **Bewertung der Einwände zu § 8**

Die Anforderung eine Teambesprechung durchzuführen wurde gestrichen. Ein entsprechender Informationsaustausch ist durch die Visite zu gewährleisten, zu der bei Bedarf die entsprechenden Fachbereiche hinzugezogen werden können.

## **2.3.9 Einwände zu § 9: Anforderungen an die Erfahrung in der Behandlungseinrichtung**

### VUD

Der Beschlussentwurf fordert Mindestfallzahlen als Erfahrungsnachweis der Einrichtung:

- Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und Expertise in deren Behandlung dokumentiert durch regelmäßige Behandlungen innerhalb der letzten 5 Jahre und durch die Behandlung von 50 Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen innerhalb der letzten zwölf Monate
- Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit SMA, dokumentiert durch die Behandlung von mind. 20 Fällen mit dieser Diagnose (G12.0, G12.1) innerhalb von 3 Jahren.
- Erfahrung mit der medikamentösen Therapie der SMA, dokumentiert durch den Einsatz zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie zugelassener Medikamente bei  $\geq 15$  Fällen innerhalb von 3 Jahren, davor müssen mindestens 5 Patientinnen und Patienten im ersten Lebensjahr mit der Therapie begonnen haben.

Die Erfahrungsnachweise sind zu präzisieren, um Missverständnisse zu vermeiden. Die Patientinnen und Patienten werden in der Regel zudem ambulant versorgt.

### **Änderungsvorschlag:**

<sup>1</sup>Die Behandlungseinrichtung im Sinne des Abschnittes C, in der die Behandlung mit Onasemnogen-Abepravovec erfolgt, muss über folgende Erfahrung in der Behandlung von neuromuskulären Erkrankungen im Allgemeinen und in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie im Speziellen verfügen:

- Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und Expertise in deren Behandlung dokumentiert durch regelmäßige ambulante oder stationäre Behandlungen innerhalb der letzten 5 Jahre und durch die Behandlung von 50 ambulante oder stationäre Fällen mit neuromuskulären Erkrankungen innerhalb der letzten 12 Monate
- Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit SMA, dokumentiert durch die Behandlung von mind. 20 ambulanten oder stationären Fällen mit dieser Diagnose (G12.0, G12.1) innerhalb von 3 Jahren.
- Erfahrung mit der medikamentösen Therapie der SMA, dokumentiert durch den Einsatz zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie zugelassener Medikamente bei  $\geq 15$  ambulanten oder stationären Fällen innerhalb von 3 Jahren, davon müssen mindestens 5 Patientinnen und Patienten im ersten Lebensjahr mit der Therapie begonnen haben.

### **Vorgeschlagene Änderung:**

Es wird vorgeschlagen, den Passus „müssen mindestens 5 Patientinnen und Patienten im ersten Lebensjahr mit der Therapie begonnen haben“ in „sollten 5 Patientinnen und Patienten im ersten Lebensjahr mit der Therapie begonnen haben“ umzuformulieren.

Begründung:

- Ein Zentrum, welches die Kriterien in § 9 Unterpunkt 1 und 2 sowie die Fallzahl der  $> 15$  Patienten erreicht, kann nicht mehr als Gelegenheitsversorger angesehen werden.
- Einige wenige bestehende neuropädiatrisch erfahrene Zentren, die mit anderen im Indikationsgebiet zugelassenen Wirkstoffen und insbesondere mit der Anwendung von

Onasemnogen-Abepravovec schon Erfahrung haben, würden unter Zugrundelegung der aktuellen Anforderungen wohl für die initiale Patientenversorgung und die Nachsorge mit Onasemnogen-Abepravovec nicht mehr zur Verfügung stehen können. Der Änderungsvorschlag gewährleistet, dass auch erfahrene Zentren beteiligt werden, die eine geringere Anzahl von Ersteinstellungen im ersten Lebensjahr aufweisen.

- Zentren sollten auch dann zur Therapie und Versorgung, abweichend vom Kriterium der 5 Patientinnen und Patienten im ersten Lebensjahr, zugelassen werden, wenn das Zentrum therapeutische Erfahrung im Bereich der SMA Typ I nachweisen kann, z. B. durch bereits durchgeführte klinische Studien im Indikationsgebiet oder laufende klinische Studien im Indikationsgebiet.
- Die Zentren sollten die Möglichkeit haben, in einer Übergangsfrist von 12 Monaten die erforderlichen Patientenzahlen zu vervollständigen.

#### GNP (Gesellschaft für Neuropädiatrie) / Fachgesellschaft der Kinder- und Jugendmedizin

**§9 Satz 2:** „Erfahrungswerte auch über die Meldung der Behandlung von Patientinnen und Patienten an das SMARtCARE-Register dokumentiert werden.“

**Kommentar:** kann aus Sicht der GNP ersatzlos gestrichen werden. Die Erfahrungswerte sind aus Sicht der Fachgesellschaft sehr wichtig, aber bereits durch die Ausführungen in §9 Satz 1 ausreichend dargestellt. Durch die Prüfung beider Varianten würde für alle Seiten unnötiger Verwaltungsaufwand entstehen.

#### BIO Deutschland/ BPI

In § 9 S. 1 werden die Anforderungen an die Erfahrungen der Behandlungseinrichtung niedergelegt. Bei der Aufzählung ist nicht klar, ob die Anforderungen kumulativ oder alternativ vorliegen müssen. Dies sollte in der Norm eindeutig festgelegt werden.

Außerdem sollte § 9 S. 1 Punkt 3 der Aufzählung angepasst werden. Der Teil „müssen 5 Patientinnen und Patienten im ersten Lebensjahr mit der Therapie begonnen haben“ ist zu ändern in „**sollten** 5 Patientinnen und Patienten im ersten Lebensjahr mit der Therapie begonnen haben“. Die Qualitätssicherung erfolgt über die zuvor erfolgte Festlegung, dass Behandlungen von  $\geq 15$  SMA-Patientinnen und Patienten in den letzten drei Jahren dokumentiert vorliegen müssen. Die doppelte Beschränkung führt zum unnötigen Ausschluss von Zentren. Zentren, die mehr als 15 SMA-Patientinnen und Patienten in den letzten drei Jahren behandelt haben, können nicht mehr als Gelegenheitsversorger angesehen werden. Durch die vorgeschlagene Änderung können im Einzelfall auch erfahrene Zentren eingeschlossen werden, die eine geringere Anzahl von Ersteinstellungen im ersten Lebensjahr als fünf aufweisen. Wichtiger als die starre Anzahl von Patienten ist aus Sicht BIO Deutschlands in diesem Fall, dass Zentren therapeutische Erfahrung im Bereich der SMA Typ I nachweisen können (beispielsweise aufgrund bereits durchgeführter oder laufender klinischer Studien im Indikationsgebiet). Zudem sollten Zentren die Möglichkeit haben, in einer Übergangsfrist von 12 Monaten, die erforderlichen Patientenzahlen zu vervollständigen.

#### **Bewertung der Einwände zu § 9**

Siehe Ausführungen zu § 3

#### **2.3.10 Einwände zu § 10: Anforderungen an Therapieentscheidung**

#### VUD

**§ 10 Abs. 2:** Der Beschlussentwurf sieht, vor, dass die Entscheidung für die Therapie mit Zolgensma unter Einbindung der Fachdisziplinen pädiatrische Kardiologie und pädiatrische Pneumologie erfolgt. Der Begriff „Fachdisziplin“ ist unklar und nicht in der Muster-Weiterbildungsordnung der BÄK definiert. Formal besteht nach der Muster-Weiterbildungsordnung für die Fachärzte „Innere Medizin und Pneumologie“ bzw. „Innere Medizin und Kardiologie“ zudem keine Altersbegrenzung, so dass diese auch Kinder und Jugendliche behandeln dürfen und können; weshalb diese medizinisch-wissenschaftlich nicht per se ausgeschlossen werden können.

#### **Änderungsvorschlag:**

„<sup>1</sup>Die Entscheidung für die Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec muss durch Fachärztinnen oder Fachärzten für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie, die die Anforderungen nach § 6 Abs. 1 Satz 2 erfüllen, und unter Einbindung der kardiologischer und pneumologischer Befunde. 2Datum, eingebundene Fachärzte oder Fachärztinnen und Beratungsergebnis sind schriftlich in der Patientenakte zu dokumentieren.“

GNP (Gesellschaft für Neuropädiatrie) / Fachgesellschaft der Kinder- und Jugendmedizin § 10 Abs. 2, Satz 2: „Dabei sind die Hinweise aus der Fachinformation insbesondere zu verbleibenden Unsicherheiten zum Nutzen bei Patienten mit intensiver Muskelschwäche und respiratorischer Insuffizienz, bei Patienten unter Dauerbeatmung und bei Patienten und Patientinnen, die nicht schlucken können sowie bei der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei Frühgeborenen vor Erreichen des vollen Gestationsalters nachvollziehbar abzuwägen.“

Auf der Basis der aktuell vorliegenden Evidenz zum Einsatzgebiet von Onasemnogen-Abeparvovec sollte dieser Satz aus Sicht der Fachgesellschaft überdacht werden. Möglicherweise ist die systemische Gensersatz-therapie der intrathekalen Anwendung von Nusinersen gerade im Hinblick auf die Bulbär- und Atemfunktion überlegen, dies ist zumindest bis heute nicht ausgeschlossen bzw. ausreichend belegt/widerlegt. Die GNP stimmt zu, den Passus der Dauerbeatmung zu belassen, die restlichen Passagen sind Hypothesengesteuert und nicht mit Evidenz belegt, daher schlagen wir eine Streichung vor.

#### Pfizer

Anmerkung: Es fehlen hier klare Verweise auf eine eventuelle Rolle von Genetikern und Gendiagnostiker und andere; Evtl. Klinikapotheke, Ethikkommission. Etc.

Vorschlag: Bitte überdenken, an welcher Stelle Gendiagnostiker und andere Berufe bei der Therapieentscheidung und anderen Phasen eindeutig zu involvieren bzw. eindeutig nicht zu involvieren wären. Z.b. Gendiagnostiker sollten bei der Diagnose- und Indikationsstellung zur Therapieentscheidung eindeutig involviert werden; ein physiotherapeutischer Ausgangsbefund sollte vorliegen etc. Die Ethikkommission ist nicht zu involvieren, denn das Medikament ist zugelassen.

#### **Bewertung der Einwände zu § 10**

Die Einbindung pneumologischer und kardiologischer Befunde sowie labormedizinischer Befunde wurde übernommen.

Die Hinweise zur nachvollziehbaren Abwägung sind der Fachinformation zu Besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung entnommen und entsprechen somit der amtlichen Information durch die Zulassungsbehörden.

### 2.3.11 Einwände zu § 11: Anforderungen an Infrastruktur und Organisation

#### VUD

§ 11 Abs. 2: Hier wird für Position 1 votiert.

GNP (Gesellschaft für Neuropädiatrie) / Fachgesellschaft der Kinder- und Jugendmedizin § 11 Abs. 4 (Seite 11): „Die Anforderungen an die Abwasser- und Abfallbehandlung von gentechnisch veränderten Organismen nach § 13 Gentechnik-Sicherheitsverordnung (GenTSV) sind einzuhalten.“

**Kommentar:** Die erwähnte Sicherheitsstufe entspricht den gängigen Hygienevorschriften im Umgang mit Kindern mit infektiösen Erkrankungen. Dieser Absatz kann aus Sicht der Fachgesellschaft somit entfallen.

#### BIO Deutschland

§ 11 Abs. 3 verweist auf „die Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (KRINKO) „Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten“ in der Fassung vom 20. März 2010“. Hier könnte statt eines starren Verweises auf die Fassung vom 20. März 2010 auch auf die KRINKO-Empfehlungen **in der aktuellen Fassung** verwiesen werden. So würde eine Anpassung der Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei einer Neufassung oder Überarbeitung der KRINKO-Empfehlungen nicht zwingend notwendig.

### **Bewertung der Einwände zu § 11**

Die entsprechenden Anforderungen wurden gestrichen.

### 2.3.12 Einwände zu § 12: Anforderungen an die Nachsorge

#### Biogen

Gemäß EPAR werden die Patienten, die eine Zolgensma-Behandlung erfahren haben, bis zu 15 Jahre nachbeobachtet. 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 gemäß § 13 und § 14 erfüllen, stattzufinden hat.

GNP (Gesellschaft für Neuropädiatrie) / Fachgesellschaft der Kinder- und Jugendmedizin § 12 Abs. 3 Satz 1: „ab dem siebten Monat bis ein Jahr: quartalsweise (alle drei Monate) alle vier Monate“

**Kommentar:** Die GNP schlägt eine Streichung des Teils „bis ein Jahr: quartalsweise (alle drei Monate)“ vor zugunsten der Formulierung „ab dem siebten Monat alle vier Monate“.

#### Pfizer

Nachsorge der Therapie mit Onasemnogen - Abeparvovec

Wir unterstützen eine angepasste Position 1, „bis zu einem Jahr“ anpassen auf 6 Monate

Anmerkung: bitte reduzieren auf 6 Monate bzw. auf das Ausschleichen der Immunsuppression, danach wohnortnahe Weiterbetreuung am lokalen SPZ. Dieser Kompromiss gewährleistet die Patientensicherheit und behält das psychosoziale Wohl der Familie im Blick.

Nachsorge über das 5. Lebensjahr

Anmerkung: mit einer Nachsorge über das 5. Lebensjahr hinaus, dann jedoch nur noch =1x pro Jahr ähnlich der onkologischen Nachsorge. Die Dokumentation der Langzeitwirkungen der Genterapie für EMA Auflagen und evtl. G-BA Verfahren sollten gewährleistet werden können.

Vorschlag: Position 2. Zudem sollte ein Verweis auf ein minimal set of items/outcomes assessment bei SMA, das in evtl. anderen regulatorischen Dokumenten und Guidelines oder Leitlinien und Publikationen genannt wird, das bei SMA zur Kontrolle der Einhaltung der Qualitätsstandards, der EMA Auflagen und der G-BA Auflagen zusammen mit Patientencharakteristika und Komorbiditäten und andere Confounder dokumentiert, sollte erwogen werden. Wiederum sollte klar zwischen den einzelnen Phasen (stationär/ambulant) dazu unterschieden werden und klar geregelt werden, wer welche Items/Informationen/Outcomes dokumentieren muss und wie diese Informationen von verschiedenen Leistungserbringern (stationär/ambulant) zusammenfließen können.

### **Bewertung der Einwände zu § 12**

Der Zeitraum der Nachbeobachtung wurde auf 15 Jahre erweitert und die Frequenz der Nachbeobachtung auf alle 4 Monate ab dem 7. Monat verlängert sowie die Nachsorge ab dem 5 Jahr auf 1 x Jährlich reduziert. Somit wurde dem Anliegen der Stellungnehmer Rechnung getragen.

### **2.3.13 Einwände zu § 13: Personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche Personal und die Behandlungseinrichtung**

VUD/ Dr. Susanne Hanser

**§ 13 Abs. 1:** Hier wird für Position 1 votiert.

**§ 13 Abs. 2:** Hier wird für Position 1 votiert.

### GNP (Gesellschaft für Neuropädiatrie) / Fachgesellschaft der Kinder- und Jugendmedizin

Und schließt sich Position 1 an. Die GNP sieht die zwingende Notwendigkeit einer Betreuung an der spezialisierten Behandlungseinrichtung im ersten Jahr nach Anwendung vor dem Hintergrund jüngster Sicherheitsbedenken in der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec und individuell notwendiger Immunsuppression bis 6 Monate nach Gabe. Daher schlagen wir die Streichung von Position 2 vor. Dies betrifft auch Satz 2, wo Position 2 ebenfalls ersatzlos gestrichen werden sollte nach Ansicht der Fachgesellschaft.

### BPI

**Vorgeschlagene Änderung:** Aufnahme folgenden Unterpunktes in § 13 „Personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche Personal und die Behandlungseinrichtung“:

- Die Nachsorge kann auch durch ein zertifiziertes neuromuskuläres Zentrum erfolgen, welches die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Muskelerkrankungen (DGM) und / oder maßgeblicher anderer Fachgesellschaften erfüllt, sofern es Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit SMA mit dieser Diagnose G12.0, G12.1 nachweisen kann
- Des Weiteren muss dieses Zentrum den Nachweis erbringen, dass es im Rahmen des Patientennachsorgeplanes nach § 11 Abs. 6 die Dokumentation in das SMARtCARE-Register oder ein anderes geeignetes Dokumentationssystem durchführt.

Begründung:

Gerade für Eltern mit von der SMA betroffenen Kindern erscheint es nicht zumutbar, wegen vorgeschriebener häufigen Nachkontrollen in den ersten drei Monaten nach der Infusion ungebührlich weite Anfahrtswege auf sich zu nehmen, die u. a. mit einem erheblichen Zeitaufwand, Stress für die Kinder, Arbeitsausfall, Verdienstausschlag verbunden sein können. Es ist daher nicht nachvollziehbar, dass regionale erfahrene Zentren, die die Nachsorge bei Patienten mit anderen im Indikationsgebiet zugelassenen Arzneimitteln durchführen, für die Durchführung der Nachsorge mit Onasemnogen-Abeparvovec als nicht geeignet betrachtet werden. Zur Sicherstellung der geforderten kontinuierlichen sehr langfristigen Nachbeobachtung ist eine wohnortnahe Nachsorge entscheidend und unterstützt die Patienten in ihrer Compliance.

### BIO Deutschland

§ 13 legt personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche Personal und die Behandlungseinrichtung fest. Die in § 13 festgelegten Kriterien schränken eine wohnortnahe Versorgung ein.

Durch den Ausschluss von erfahrenen DGM-zertifizierten Behandlungseinrichtungen werden die möglichen Zentren für eine Nachsorge unnötig beschränkt. Insofern verweisen wir auf unsere Ausführung oben unter 1. § 13 Abs 1 sollte daher umformuliert werden, damit DGM-zertifizierte Zentren und weitere Einrichtungen, die ihre fachliche Eignung nachgewiesen haben für die Nachsorge zur Verfügung stehen. Dabei kann ggf. ein abgestuftes Verfahren eingeführt werden: Je umfassender die Qualitätskriterien vorliegen, desto eigenständiger kann die Nachsorge erfolgen. Andersherum, wenn nicht alle Qualitätskriterien vorliegen, ist eine Kooperation mit einer Einrichtung gemäß § 12 für die fehlende fachliche Eignung vorzusehen.

Außerdem muss – im Falle einer Entscheidung für die Position 1 – § 13 Abs. 1 S. 2 Punkt 2 der Aufzählung angepasst werden („...davon mindestens 5 Patientinnen und Patienten im Alter von weniger als 1 Lebensjahr). Kleinkindern unter einem Lebensjahr sollten wohnortnahe Nachkontrollen ermöglicht werden. Die Belastung für das Kleinkind und die Eltern ist je nach Entfernung zum behandelnden Zentrum doch erheblich. Neben dem Zeit- und Reiseaufwand sollte der Stress für die Kinder, der Arbeits- und Verdienstausschlag bedacht werden. Nicht nachvollziehbar ist, dass erfahrene regionale Zentren die die Nachsorge von mit Nusinersen therapierten Patienten durchführen, für die Durchführung der Nachsorge mit

Onasemnogen-Abeparvovec nicht geeignet sein sollen. In solchen Zentren besteht erheblicher Sachverstand und Erfahrung in der Behandlung von SMA-Patientinnen und Patienten. Zum Wohle der Betroffenen sollte dies genutzt werden, wenn dadurch keine Gefährdung der Patientinnen oder Patienten zu erwarten ist.

### Pfizer

#### Wohnortnahe Betreuung

In gewissen Phasen des ganzen Prozesses sollte eine wohnortnahe Betreuung und Nachversorgung gewährleistet werden. Eine schnellstmögliche, aber sichere wohnortnahe Betreuung in der Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren ist wünschenswert, evtl. nach Ausschleichen der Immunsuppression. Hier sollte auch genau definiert werden, welche Qualitätssicherung und Nachbetreuung von ambulanten Leistungserbringern geleistet werden kann und welche zwingend nur von den ausgewählten Qualitäts-Kliniken, die auch die Gentherapie selbst verabreichen. Auch solche ambulanten Leistungserbringer sollten gewisse Qualitätsmerkmale und eine Anbindung an Dokumentationssysteme oder Register gewährleisten können, womöglich auch Digitale/Virtuelle Rückmeldung anbieten. Die Qualitätskriterien sollten aber der Situation von ambulanten Leistungserbringern in der entsprechenden Phase des Prozesses adäquat angepasst sein. Die Qualitätsanforderungen für die verschiedenen Behandlungsphasen (stationär, poststationär bis 4 Wochen, Betreuung im 1. Jahr, Betreuung bis 5 Jahre) könnten womöglich gerne übersichtlicher gestaltet werden.

### **Bewertung der Einwände zu § 13**

Zu der Qualifikation der nachsorgenden Behandlungseinrichtungen, siehe Ausführungen zu § 3.

Die Nachsorge soll im 1 Jahr nach der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvec in einer Behandlungseinrichtung in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvec erfolgt, angeschlossenen oder mit dieser kooperierenden ambulanten Einrichtung oder Hochschulambulanz erfolgen. Angesichts der möglichen Nebenwirkungen und motorischen Entwicklung während des ersten Jahres nach der Onasemnogen-Abeparvec-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-Abeparvec angewendet wird, angeschlossenen oder mit dieser ausweislich einer abgeschlossenen Kooperationsvereinbarung kooperierenden ambulanten Einrichtung oder Hochschulambulanz ärztlich im Rahmen der Nachsorge der Onasemnogen-Abeparvec-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 sicherzustellen. Dies spiegeln auch die im ersten Jahr engmaschigeren empfohlenen Kontrollen 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-Abeparvec 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-Abeparvec - Therapie durchgeführt hat, jederzeit ein Abgleich mit den im Rahmen der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvec erhobenen Befunde möglich.

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 sowie aus dem Stellungnahmeverfahren.

Das Nachbeobachtungsprogramm der EMA von Onasemnogen-Abeparvec 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.

### **2.3.14 Einwände zu § 14: Anforderungen an Infrastruktur und Organisation**

VUD/ Dr. Susanne Hanser

**§ 14 Abs. 1:** Hier wird für Position 1 votiert.

**§ 14 Abs. 2:** Hier wird für Position 1 votiert.

Biogen

Biogen schließt sich der Position 2 an, denn die gelisteten Instrumente sind als valide Messinstrumente zur Evaluation der motorischen Funktion bei SMA zu sehen. Biogen begrüßt die Auflistung dieser patientenrelevanten, standardisierten, krankheitsspezifischen Tests.

#### GNP (Gesellschaft für Neuropädiatrie) / Fachgesellschaft der Kinder- und Jugendmedizin §14

**Abs. 1** Pos. 2: „Insbesondere ist bei Patienten und Patientinnen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr eine unterbrechungslose Weiterführung der Betreuung der Patienten und Patientinnen im Erwachsenenalter bei einer Fachärztin oder einem Facharzt für Neurologie zur koordinieren.“

Kommentar: trifft beim Einsatzgebiet von Onasemnogen-Abeparvovec gemäß dem vorher aufgeführten Alters- bzw. Gewichtsspektrums nicht zu und kann aus Sicht der GNP ersatzlos gestrichen werden. Darüber hinaus natürlich sehr wichtig und korrekt.

#### Pfizer

Wir befürworten Position 1, d.h. Klarstellung in Satz 1 und dann weitere Spezifikationen leer lassen.

Anmerkung: Wir weisen jedoch eindrücklich darauf hin, dass gerade die psychosoziale Mitbetreuung der Familie stark an Qualität leiden wird, wenn die Versorgung mit diesen Leistungen wohnortfern geschehen muss. Hier geht nichts über lokale Kenntnisse zu Behörden und Leistungserbringern (Schwerbehindertenausweis, Behinderten-transport, Integrationsstatus für Kitas und Schulen, Fahrtkostenerstattung, Schuldenhilfe, Familienhelfer etc., Frühförderung, Therapeuten).

#### **Vorschlag:**

Position 1 – leer. Jedoch sollte natürlich trotzdem für einen nahtlosen Übergang von pädiatrischer zur erwachsenen Betreuung durch Fach-ärzte erfolgen. Der Terminus „Interdisziplinäre Betreuung“ schließt diesen Sachverhalt implizit bereits ein und bedarf keiner gesonderten Erwähnung. Die Verlaufskontrolldokumentation muss trotzdem über mehrere Leistungserbringer praxistauglich und konsistent in ein einziges System erfolgen um eine nahtlose Verlaufskontrolle vor, während und nach der Anwendung von Gentherapie zu garantieren.

#### **Bewertung der Einwände zu § 14**

Auch wenn die Koordination der Weiterführung der Betreuung ins Erwachsenenalter nicht für alle Patientinnen und Patienten in der Nachsorge in Frage kommt, ist insbesondere bei Bedarf eine solche Unterstützung anzubieten, dass eventuelle Spätschäden oder spätere mögliche Wirksamkeitsverluste auch im Erwachsenenalter erkannt werden und mögliche Zusammenhänge mit der Therapie nachverfolgt werden können. Insbesondere aufgrund der Bedeutung der weiteren an der Versorgung der Patienten beteiligten Leistungserbringer, soll den Patientinnen und Patienten sowie deren Angehörigen die bestmögliche Unterstützung bei der Bewältigung der Alltagsaufgaben angeboten werden.

#### **2.3.15 Einwände zu § 15: Aufklärung der Patientinnen oder Patienten bzw. ihrer Erziehungsberechtigten**

#### GNP (Gesellschaft für Neuropädiatrie) / Fachgesellschaft der Kinder- und Jugendmedizin §15

**Abs. 2 Satz 1:** „über die Möglichkeiten eines Einschlusses in das SMARtCARE-Register [...] sowie ggf. über den weiteren Ablauf der Behandlung und den Nachsorgeprozess mit der Notwendigkeit, dass eine engmaschige, wöchentliche bzw. zweiwöchentliche Kontrolle für mindestens 12 Wochen nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec erforderlich ist, aufgeklärt werden. „

**Kommentar:** die Fachgesellschaft stimmt dem aktuellen Textentwurf zum Register zu. Für die Zukunft sollte jedoch die Entwicklung eines industrieunabhängigen, krankheitsübergreifenden und die europäischen Registernormen und -vorgaben erfüllendes Register aufgebaut werden (Verordnung (EG) 726/2004: Anforderungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln; Verordnung (EG) 141/2000 regelt selbiges für Orphan Drugs). Wir schlagen eine entsprechende Anpassung des Textes mit der Zielvorgabe vor. Neuer Textvorschlag der GNP: „über die Möglichkeiten des Einschlusses in ein europäisches, Registernormen und -standards erfüllendes, industrieunabhängiges Patientenregister oder aktuell existierende bzw. zukünftige nationale Alternativen“ Im zweiten Satz empfehlen wir eine Abänderung des Textes gemäß obenstehender Begründung für das „gesamte erste Nachsorgejahr“.

### Pfizer

Verweis auf ein konkretes Register „SMARTCARE“ vermeiden, wenn Abstimmung zwischen EMA Auflage, AbD und Qualitätsregister nicht 100% bereits geklärt.

Ein konkreter Verweis auf eine spezifische Datenbank oder Register sollten in diesem Beschluss eventuell so lange vermieden werden, bis nicht eindeutig geklärt ist, welches Register für EMA Auflagen und AbD (s. AbD Prozess § 35a Absatz 3b SGB V) tatsächlich in Deutschland verwendet werden kann. Auf solche parallelen Auflagen sollte eindeutig verwiesen werden. Falls dies jedoch bereits abschließend 100% geklärt ist, wäre es sogar hilfreich die konkrete EMA beauftragte Registry, die auch für AbD und Qualitätsüberprüfung benutzt wird, hier vorsichtshalber zu nennen. Falls das SMARTCARE tatsächlich alle diese Auflagen miterfüllt und mit pU abschließend geklärt sind, dann wäre es auch sinnvoll SMARTCARE zu nennen, um keine Doppelstrukturen entstehen zu lassen und Klarheit für stationäre und ambulante Leistungserbringer zu schaffen, wo Qualitätsmaßnahmen, Regulatorisches und AbD follow-up Informationen einheitlich dokumentiert werden müssen.

### **Bewertung der Einwände zu § 15**

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.

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.

### 2.3.16 Einwände zu § 16: wissensgenerierende Versorgung

VUD/ Dr. Susanne Hanser

Hier wird für Position 1 votiert.

vfa

Die Sicherstellung der wissensgenerierenden Versorgung in diesen seltenen Krankheitsfeldern ist für die forschenden Pharmaunternehmen eine Selbstverständlichkeit. Nichtsdestotrotz ist die konkrete Ausgestaltung des § 16 Absatz 2 im Hinblick auf die Vorgabe eines bestimmten Registerbetreibers inakzeptabel. Allein wegen der beabsichtigten Zielstellung dieser Regelung sollte eine Änderung in Erwägung gezogen werden, um sicherzustellen, dass die nationalen Vorgaben kompatibel mit den Vorgaben der europäischen Zulassungsagentur EMA sind, da ansonsten die Gefahr von Doppelstrukturen besteht, die die wissensgenerierende Versorgung konterkarieren könnte. In der Praxis wird die Qualitätssicherung nicht der einzige Maßstab sein, der ein Register für ein Arzneimittel verpflichtend vorschreibt. Es ist davon auszugehen, dass Beschlüsse über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V Arzneimittel betreffen, die durch Beauftragungen von anwendungsbegleitenden Datenerhebungen (AbD) im Rahmen des AMNOG Verfahrens begleitet werden. So wurde auch für Onasemnogen-Aboxyciclovir (Zolgensma) bereits die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V beschlossen. Im Rahmen dieser AbD ist der pharmazeutische Unternehmer aber befugt, die Vorgaben der Datenerhebung mit einem eigenen Registerbetreiber umzusetzen. Dieser muss deshalb nicht mit dem in der Qualitätsrichtlinie genannten übereinstimmen. Hierbei kann es sich insbesondere um europäische Register handeln, die der pharmazeutische Unternehmer zur Erfüllung der Auflagen der EMA etabliert hat und welche auch bei der Konzepterstellung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu berücksichtigen sind. Durch die Festlegung eines bestimmten Registerbetreibers in der Qualitätsrichtlinie besteht so die Gefahr von ineffizienten, doppelten Datenerhebungen aufgrund nicht-ineinandergreifender Instrumente zur Datengenerierung im Versorgungskontext. Doppelstrukturen durch mehrere voneinander losgelöste Register, gilt es auch deshalb zu vermeiden, um in den Zentren eine qualitativ hochwertige Dateneingabe und entsprechende Vollständigkeit sowie Vergleichbarkeit gewährleisten zu können. Hierzu bedarf es einfacher und sich ergänzender Strukturen. Denn letztlich muss die Dateneingabe unabhängig von der Komplexität durch die Leistungserbringer erfolgen. Gerade im Hinblick auf eine AMNOG Beauftragung zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung sollte die Auswahl des Registerbetreibers beim Hersteller verbleiben, zumal er in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung für die Güte, der von diesen erhobenen Daten haftet.

GNP (Gesellschaft für Neuropädiatrie) / Fachgesellschaft der Kinder- und Jugendmedizin §16

**Abs. 2:** „das SMARtCARE-Register und ggf. andere erforderliche Dokumentationssysteme“

**Kommentar:** siehe oben. Vorschlag der GNP: „ein europäisches, Registernormen und -standards erfüllendes, industrieunabhängiges Patientenregister oder aktuell existierende nationale Alternativen, z.B. SMARtCARE oder andere Dokumentationssysteme“...eine Monopolstellung mit zwingendem Einschluss aller Patienten zur Erfüllung der Vorgaben der QS-RL kann vonseiten der Fachgesellschaft nicht uneingeschränkt befürwortet werden. Dies betrifft die Ausführungen im gesamten §16, die GNP empfiehlt entsprechende Textanpassungen.

#### **Bewertung der Einwände zu § 16**

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. Zur Erfüllung speziell dieser Anforderung ist eine Überweisung in eine geeignete Behandlungseinrichtung möglich, welche die Voraussetzungen der wissengenerierenden Versorgung und die weiteren Anforderungen nach den Abschnitten B und C erfüllt.

### **2.3.17 Einwände zu § 17: Folgen der Nichterfüllung von Qualitätsanforderungen**

#### VUD

§ 17 Abs. 2: Hier wird für Position 1 votiert.

#### **Bewertung der Einwände zu § 17**

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.

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.

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

Die Kontrolle der Erfüllung der Mindestanforderungen in den ambulanten Einrichtungen erfolgt durch die Kassenärztlichen Vereinigungen Die Kontrollen in den Krankenhäusern erfolgen auf der Grundlage der MD-Qualitätskontroll-Richtlinie (MD-QK-RL).

### **2.3.18 Einwände zu § 18: Übergangsbestimmungen**

#### VUD

§ 18 Abs. 1: Hier wird für Position 1 votiert.

GNP (Gesellschaft für Neuropädiatrie) / Fachgesellschaft der Kinder- und Jugendmedizin §18 Abs. 1 Pos. 2: "6 Wochen"

**Kommentar:** die GNP schlägt eine Streichung von Position 2 vor.

### **Bewertung der Einwände zu § 18**

Es wurde eine Übergangsregelung von 6 Monaten gewährt um Behandlungszentren und Prüfinstitutionen ausreichend Möglichkeit zur Erstellung der Nachweise zu bieten.

### **2.3.19 Weiterer Anmerkungen zum Beschlussentwurf:**

#### VUD

Es ist eine Evaluation vorzusehen. Es wird vorgeschlagen, folgenden Paragraphen zu ergänzen:

„Der Gemeinsame Bundesausschuss wird die Umsetzung und Auswirkung dieses Beschlusses auf die Versorgungsqualität bei der Anwendung von Zolgensma jährlich evaluieren. Sollten dann jeweils weniger als 5 Krankenhäuser Zolgensma deutschlandweit jährlich anwenden, ist eine sofortige Evaluation und Anpassung dieses Beschlusses innerhalb von 6 Monaten erforderlich.“

#### **Bewertung**

Unabhängig von einer konkret festzulegenden Evaluation wird der G-BA Hinweisen aus der Versorgung bzgl. einer Umsetzung der Richtlinie nachgehen um ggf. erforderliche Anpassungen des Beschlusses vorzunehmen.

#### Pfizer

Qualitätskriterien für Apotheken

Die Neuorganisation der Qualitätssicherung für Klinikapotheken (und evtl. auch Großhändler) zum Handling des Gentherapeutikums, der nötigen Ausstattung, Struktur, Prozesse und Personal etc. als auch zusätzliche nötige Arzneimittel und Diagnosemittel auch im peripheren Prozess (vor, während, und nach dem Gentherapie-Einsatz) sind nicht völlig klar, wo und wie sie geregelt werden sollten. Der Apotheker ist ein Teil des interdisziplinären Klinik Teams. Bei Aufnahme ins Zentrum binnen drei Tagen, hat eventuell auch der Apotheker nur wenig Zeit, das Gentherapeutikum und Medikamente für mögliche Nebenwirkungen zu bestellen und zu bevorraten. Auf Regelungen aus Apothekenbetriebsordnung, Fachinformation oder anderen Regularien könnte verwiesen werden. Beispielsweise könnte eventuell über eine nachweisliche Schulung des leitenden Apothekers zum Umgang mit Gentherapeutika nach GenTSV, sowie mit deren Entsorgung, als auch mit dem Nebenwirkungsprofil im Sinne eines Bereithaltens z.B. notwendiger Immunsuppressiva nachgedacht werden.

Verweis auf Guidelines und Publikationen zur Qualitätssicherung bei Gentherapien

Auf Aspekte zur Qualitätssicherung bei Gentherapien, die in anderen nationalen und internationalen Guidelines, Publikationen und konkret auch in einem Konsensuspapier der deutschen Vertretung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) ausgearbeitet worden sind, sollte noch stärker explizit Bezug genommen werden. Entscheidende Aspekte zur Patientensicherheit (z.B. Vektor-shedding) wurde nicht ausreichend berücksichtigt und sollten Aufnahme in den Beschluss finden, die bei Nichtanwendung/Nichtbeachtung für die Patienten,

deren Angehörigen und des Klinik- und Behandlungspersonals und deren Umwelt potenzielle Risiken bergen würden – solange sie nicht eindeutig in Fachinformation geregelt sind oder nur darauf in Fachinformation verwiesen wird. Bei anderen neuromuskulären Erkrankungen sollten indikationsspezifische Voraussetzungen für Gentherapien separat diskutiert und Meinungen dazu aus dem wissenschaftlichen Konsensus bei weiteren G-BA Beschlüssen zu Qualitätsmaßnahmen berücksichtigt werden.

### Regelungen zur Kostenübernahme

Qualitätszentren sollten sich auch dadurch ausweisen, dass Sie eine unbürokratische Übernahme der Kosten als Voraussetzung zur Teilnahme an Gentherapien bei Seltenen pädiatrischen Krankheiten, und deren administrativen Aufwand gewährleisten können. Eine eindeutige Regelung von Kostenübernahme im Zwischenspiel von stationär und ambulanten Leistungen muss durch ein solches Qualitätszentrum sichergestellt werden können, und nicht durch administrativ aufwändige Prozesse und einen aufwändigen Genehmigungsprozess verzögert werden. Hier kann auf die Problematik von NUB und die ersten paar Jahre einer neuen stationären Diagnostik und Therapie verwiesen werden und sollten besseren Lösungen für die Krankenhäuser gefunden werden. Hierzu ist auch ein für die Qualitätszentren einfaches und unbürokratisches Erstattungs-System zu konstruieren, das auf Gentherapien, d.h. diskontinuierlichen Therapien im Gegensatz zu den weitaus üblicheren kontinuierlichen Therapien mit lebenslangen Kosten, und dem Wechselspiel zwischen stationären und ambulanten Leistungen zugeschnitten ist. Dies betrifft nicht nur die Gentherapie selbst, sondern auch alle sonstigen anfallenden Kosten z.B. Transport und Unterbringung der Patienten und der Eltern. Dies ist elementar, da bei nur wenigen zu erwartenden Kompetenzzentren lange Anfahrtswege entstehen werden, auch z.B. in der mindestens 1- bis 5-jährigen Nachsorge. Hier könnte auf das Konsensus Papier in dem Beschluss Bezug genommen werden.

### Schärfere Abgrenzung der einzelnen Phasen und Leistungserbringer

Die Diagnosestellung, Verschreibung, Anwendung und Nachsorge einer Gentherapie wird sich im Wechselspiel und evtl. auch Kooperationen von stationären und ambulanten Leistungserbringern abspielen. Nicht jeder Leistungserbringer muss für seine spezifischen Aufgaben hier die gleich hohen Qualitäts-kriterien erfüllen und nicht alle Aufgaben muss von nur einer speziellen Abteilung in einem Krankenhaus geleistet werden. Hier sollte klarer zwischen prä-stationärer, stationärer, poststationär und ambulanten Phasen und Leistungserbringern unterschieden werden. Standard nach unserer Erkenntnis generell bisher wäre, dass ein Krankenhaus ein Kind poststationär bis 14 Tage nach Entlassung betreuen darf und abrechnen kann nach stationärem Schema z.B. Kontrollblutabnahme. Fünf Tage nach Entlassung wird noch dem stationären Fall zugeordnet. Für jede Phase sollten die möglichen Leistungserbringer und für jeden der diesbezüglichen erlaubten Leistungserbringern sollten Anforderungen zu den einzelnen Prozessen, die für die jeweilige Phase relevant sind, definiert werden. Hierbei sollen nicht die gleichen strengen Regeln für jede dieser Phasen oder jeden dieser Leistungserbringer gelten. Denn manche der Prozesse müssen praktikabler gestaltet sein, um die Umsetzung unkritischer Aspekte weniger aufwändig zu handhaben und bevorzugter Weise wohnortnah.

### **Bewertung**

Es wird davon ausgegangen, dass die laut Fachinformation vorgeschriebenen Maßnahmen zur Lagerung, Zubereitung und Verabreichung des Arzneimittels eingehalten werden (siehe Abschnitt der Fachinformation: Informationen für medizinisches Fachpersonal). Die Vorgaben der Fachinformation sind einzuhalten und entsprechend zu Berücksichtigen.

Bei Onasemnogen-Abepravovec 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-Abepravovec, 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.

Regelungen zur Kostenübernahme sind nicht Gegenstand des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V.

Die von den Leistungserbringern zu erfüllenden Qualitätskriterien an Diagnosestellung, Verschreibung, Anwendung und Nachsorge wurden differenziert nach den spezifischen Anforderungen des entsprechenden Prozesses.

### 3. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**hier: Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136 a Absatz 5 SGB V  
bei der Anwendung von Onasemnogen-Abepravovec bei spinaler Muskelatrophie**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 22. September 2020  
von 11:00 Uhr bis 11.34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Gabbert  
Herr Dr. Rauchensteiner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen GmbH:**

Frau Gleißner  
Herr Dr. Schmid

Angemeldeter Teilnehmer der **RKU - Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm:**

Herr Prof. Dr. Dr. Ludolph  
Herr Prof. Dr. Hagenacker

Angemeldete Teilnehmer der **Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP):**

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt  
Herr Prof. Dr. Kirschner

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ):**

Herr Prof. Dr. Rascher

Angemeldete Teilnehmer **BIO Deutschland e. V.:**

Herr Kahnert  
Herr Dr. Harms (Novartis Gene Therapies)

Angemeldeter Teilnehmer der **Kinderklinik Hamburg Asklepios Klinik Nord-Heidberg:**

Herr Dr. Wiegand

Angemeldete Teilnehmerin des **Klinikums Kassel:**

Frau Dr. Schreiber

Angemeldeter Teilnehmer des **Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS):**

Frau Dr. Flotats Bastardas  
Herr Dr. Maier

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Taube

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.:**

Herr Prof. Dr. Ernst  
Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer des **Universitätsklinikums Jena Klinik für Neuropädiatrie:**

Herr. Dr. Husain

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr 1:34.20

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir beschäftigen uns heute Morgen mit dem zur Stellungnahme gestellten Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Erlass von Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136 a (Abs. 5) SGB V, bezogen auf den Wirkstoff Zolgensma. Sie alle kennen unseren Beschlussentwurf, datiert vom 11. August 2020, der eine Reihe von Stellungnahmen ausgelöst hat. Es haben Stellungnahmen abgegeben zum einen die Gesellschaft für Neuropädiatrie, die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Herr Professor Ludolph und Herr Professor Hagenacker von der Universitäts- und Rehabilitationsklinik Ulm, Frau Dr. Schreiber vom Klinikum Kassel, Frau Dr. Hanser vom Klinikum Freiburg, Herr Dr. Wiegand von der Kinderklinik Hamburg Asklepios Klinik Nord-Heidberg, Herr Dr. Husain von der Klinik für Neuropädiatrie am Universitätsklinikum in Jena, Frau Dr. Flotats-Bastardas vom Universitätsklinikum des Saarland, von den pharmazeutischen Verbänden und aus der pharmazeutischen Industrie zum einen der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Pfizer Deutschland GmbH, der vfa, BIO Deutschland und Biogen, von sonstigen Verbänden der Berufsverband der deutschen Laborärzte und der Verband der Universitätskliniken Deutschlands e. V. – Ich sehe jetzt gerade, wir haben eine telefonische Zuschaltung, die wir nicht zuordnen können. Darf ich die Person, die über Telefon zugeschaltet ist, bitten, sich zu identifizieren. Wer ist das? –

**Herr Kahnert (BIO Deutschland):** Herr Hecken, das könnte ich sein. Ich bin sowohl über Video als auch über Telefon drin.

(Zuruf: Herr Wenzel ist auch per Telefon zugeschaltet)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar. Dann haben wir das. – Wir führen heute Wortprotokoll. Deshalb muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Es müsste da sein für Pfizer Deutschland Frau Dr. Gabbert und Herr Dr. Rauchensteiner, für Biogen Frau Gleißner und Herr Dr. Schmid, für die RK Ulm Herr Professor Dr. Dr. Ludolph und Herr Professor Dr. Hagenacker.

**Herr Prof. Dr. Hagenacker (RKU):** Ich bin anwesend, aber eine kurze Korrektur. Ich bin nicht in Ulm, sondern im Universitätsklinikum Essen; wir haben die Stellungnahmen nur gemeinsam abgegeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann ordnen wir Sie korrekt zu. – Dann für die Deutsche Gesellschaft für Neuropädiatrie Frau Dr. Schara-Schmidt und Herr Professor Dr. Kirschner, die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin Herr Professor Dr. Rascher, für BIO Deutschland Herr Kahnert und Herr Dr. Harms, der auch für Novartis Gene Therapies da ist, der aber heute unter BIO Deutschland anwesend ist, Kinderklinik Hamburg Herr Dr. Wiegand, für Klinikum Kassel Frau Dr. Schreiber, Universitätsklinikum des Saarlandes Frau Dr. Bastardas,

(Zuruf Frau Dr. Bastardas (UKS): Herr Professor Dr. Meyer ist auch da!)

für den vfa Frau Taube, für den BPI Herr Dr. Ernst und Herr Dr. Wilken sowie für die Uniklinik Jena Herr Dr. Husain. Ist noch jemand zugeschaltet – dürfte eigentlich nicht der Fall sein –,

der nicht aufgerufen worden ist? Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann begrüße ich Sie noch mal mit zwei, drei einleitenden Bemerkungen.

In den Stellungnahmen sind eine ganze Reihe von Argumenten vorgetragen worden, die wir im Prinzip letzte Woche bei der Qualitätsrichtlinie Car-T-Zellen bereits diskutiert haben, die durch Klarstellung bereinigt werden können, zum Beispiel bei der Car-T-ATMP-QS-Richtlinie die Fragen Rufbereitschaft, Vertreterregelung, eine ganze Reihe von Dokumentationsdingen final beraten und letzte Woche beschlossen. Da sind eine ganze Reihe von Entschlackungen des administrativen Verfahrens der Strukturanforderungen vorgenommen worden; das werden wir sicherlich in vielen Fällen hier übernehmen, das brauchen wir aber sicher nicht in extenso zu diskutieren. Es gibt aber einige Punkte, die aus unserer Sicht wirklich einer vertieften fachlichen Diskussion bedürfen. Die würde ich gerne zunächst aufrufen, bevor wir dann auf Punkte kommen, die für die Bänke wichtig sind oder die aus Ihrer Sicht wichtig sein dürften.

Erster Punkt, der mich interessieren würde, ist die Frage: bei den Anforderungen an die Behandlungseinrichtungen wurde insbesondere kritisiert, dass wir zu hohe Hürden für die Erfahrungen in der Behandlung unter einem Jahr setzen würden und das hat uns ein bisschen erstaunt; da brauchen wir auch noch mal Input, um da eine sachgerechte Entscheidung treffen zu können. Denn vor dem Hintergrund, dass eine sehr frühe therapeutische Intervention den Erkrankungsprozess möglicherweise effektiv zu verzögern imstande ist, ist aus Sicht des G-BA schon wichtig, einen Therapiebeginn im ersten Lebensjahr anzustreben. Deshalb stellt sich für uns die Frage, woran es liegt, dass eine Patientenzahl von fünf Patienten unter einem Jahr im Verlauf der letzten drei Jahre so schwer zu erreichen ist? Gibt es regionale Unterschiede in der Inzidenz, in der Prävalenz, oder liegt es daran, dass es lange keine Therapien gab, oder liegt es an der Dauer der Diagnosestellung? Also, hier ist für uns wirklich die Frage: Wo ist das Problem, weil wir eigentlich davon ausgegangen waren, dass die fünf Patienten im Verlauf der letzten drei Jahre, also fünf Patienten unter einem Jahr, eine Hürde ist, die eigentlich genommen werden könnte.

Dann ist der zweite Komplex, den will ich nur schon adressieren, damit wir das vielleicht auch in einem Stück abhaken können, eine Frage betreffend die Diagnostik. Da würde uns jetzt von den Klinikern interessieren, zu welchem Zeitpunkt in der Therapieentscheidung ein Testergebnis zu der SMN2-Kopienzahl vorliegt. Das ist, glaube ich, eine wichtige Frage: Was startet üblicherweise die Behandlung? Dann die Frage neben den genetischen Befunden welche weiteren Befunde, Facharztgruppen sind in die Abwägung der Indikationsentscheidung und der Indikationsstellung einzubeziehen? In diesem Zusammenhang würde uns von den pharmazeutischen Unternehmen eine Stellungnahme zu der Frage interessieren, ob Sie uns vielleicht noch mal ein bisschen vertieft zur Testung von Antikörper ins Bild setzen können und welche Erfahrungen zur Wirksamkeit des Arzneimittels vorliegen bei einem AAV 9 Antikörpertiter 1 : 50; da haben wir noch ein bisschen Aufklärungsbedarf.

Und dritter Komplex, den ich einfach vor die Klammer ziehen möchte, ist der Kritikpunkt in den Stellungnahmen, dass die von der DGM zertifizierten Zentren von der Nachsorge durch die QS-Maßnahmen ausgeschlossen werden. In der Wahrnehmung zeichnen sich diese Zentren vorwiegend durch Erfahrungen in neuromuskulären Erkrankungen im Allgemeinen aus, andere Stellungnehmer betonen, dass eher die Erfahrung in der Indikation SMA für eine Nachsorge qualifiziert. Deshalb in diesem Kontext die Frage auch wieder an die Kliniker: Welche Qualifikation ist aus Sicht der Kliniker relevant und wie erfolgt in der Nachsorge zum Beispiel der Informationsaustausch mit Physiotherapeuten oder anderen Fachgruppen? Und die zweite Frage in diesem Kontext ist: Wie lange werden die Patienten an der Einrichtung in

der Zolgensma verabreicht wird, weiter betreut, also wie lange findet die Nachsorge da statt und wann geht das in einen anderen Kontext über?

Das sind so die drei Komplexe, die ich vor die Klammer ziehen möchte. Beginnen möchte ich eben mit der Problematik Kinder unter einem Jahr, die fünf innerhalb der letzten drei Jahre; das ist eine Frage, die sich an die Kliniker richtet. Meine Frage jetzt: Wer kann uns dazu als Erster einfach mal einen Aufschlag geben? Wer möchte sich hierzu zu Wort melden? Sie können uns im Chat, ausschließlich im Chat, dann ein X schicken oder ein W, dann werden Sie auf die Rednerliste gesetzt. – Irgendeiner müsste beginnen. Vielleicht die Fachgesellschaft, Frau Schara oder Herr Kirschner? – Frau Professor Schara-Schmidt, bitte.

**Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (GNP):** Vielen Dank für die Zusammenfassung der Frage. Ich denke, aus der Perspektive der Fachgesellschaft – so hatten wir es auch dokumentiert – ist die von Ihnen angegebene Zahl von fünf Kinder unter einem Jahr innerhalb von drei Jahren völlig adäquat, um eine entsprechende Erfahrung zu sammeln. Ich denke, man muss diese Kinder sehen, man muss frühzeitig die Diagnose sehen und man muss dann auch beratend die weiteren Diskussionen führen können. Wenn man da anschließen kann mit der Situation, wer noch in die Entscheidungsfindung kommt, dann denke ich, aus der praktischen Erfahrung ist es als Allererstes der Kinderpneumologe, wenn es um respiratorische Probleme geht. Aus der Perspektive der Fachgesellschaft ist die Zahl von fünf in den letzten drei Jahren nicht zu diskutieren und adäquat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Schara. – Herr Dr. Husain und dann Herr Professor Kirschner. – Herr Husain.

**Herr Dr. Husain (Universitätsklinikum Jena):** Vielen Dank für die Möglichkeit zur Stellungnahme. – Unser Klinikum versorgt die Patienten im Bundesland Thüringen, das ist ein bevölkerungsarmer Staat mit geringer Bevölkerungsdichte, 16 000 bis 18 000 Geburten pro Jahr, sodass also theoretisch bei ein bis zwei Patienten pro Jahr in drei Jahren diese Zahlen nur knapp erreicht werden müsste, zu dem unser Versorgungsgebiet auch sich so ein bisschen auf das südliche Sachsen-Anhalt, Bayern teilweise ausdehnt. Trotzdem haben wir – das war uns natürlich bewusst- noch mal mit Überraschungen gesehen, dass wir die Zahlen in den letzten Jahren nicht erreicht haben. Das kann man natürlich als ein Qualitätsmangel des Neuromuskulären Zentrums sehen. Tatsächlich sind wir aber abhängig von den Zuweisern. Hier sehen wir auch die allgemeine pädiatrische Versorgung in Thüringen in der Pflicht. Dass wir hier sehr späte Diagnosestellungen haben zeigen die Zahlen, die ich geliefert habe, dass wir eher so im zweiten, dritten Lebensjahr zum Teil erst die Patienten sehen; da ist noch viel Aufklärung nötig. Wir denken, dass auch durch die zunehmenden Behandlungsmöglichkeiten dann ein Bewusstsein bei den Behandlern gesteigert wird, die entsprechende Fortbildungsmaßnahmen machen und diese Behandlungsmöglichkeiten dann auch zu einer Steigerung der Zahlen, die dann der Epidemiologie entsprechen, möglich sind -eben für 100 Fälle pro Jahr, aber wir haben eben nicht so eine große Bevölkerungsdichte, da ist nach der Möglichkeit von Ausnahmeregelungen gefragt und wir sehen hier in Thüringen eine gewisse Besonderheit, wobei ich als Kinderneurologe prinzipiell die Position meiner Fachgesellschaft unterstütze.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Husain. – Herr Professor Kirschner.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Ich wollte auch nur noch kurz ergänzen, welche Berechnungen wir angestellt hatten als Hintergrund. Wir gehen ja von einer Inzidenz von 100 SMA-Fällen pro Jahr in Deutschland aus, davon sind mindestens die Hälfte mit Beginn im ersten Lebensjahr, wenn ich die vom Neugeborenen-Screening dazurechne, werden das wahrscheinlich noch mehr werden. Das heißt, es wären dann bei drei Jahren 150 Patienten unter einem Lebensjahr; das heißt, wenn man das jetzt durch fünf teilen würde, dann wären es 30 Zentren, wenn es gleichmäßig verteilt wäre. Aber dass da einfach eine Grundlage, dass wir eine gewisse Zentralisierung wollen und vielleicht denken, wir brauchen zehn bis 15 Behandlungszentren und wir haben letztendlich auf drei Jahre verteilt 150 Patienten unter einem Jahr. Das war auch die Kalkulation, die wir von der Fachgesellschaft angestellt haben, wie wir auf diese Zahl auch kamen in unseren Behandlungsempfehlungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Kirschner. – Jetzt habe ich eine Frage von Frau Boldt, Deutsche Krankenhausgesellschaft, dann Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung. – Frau Boldt, bitte.

**Frau Dr. Boldt:** Ich habe keine Frage. Wir wollten nur anmerken, – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, man hört Sie jetzt nicht mehr. Ich nehme Herrn Jantschak vor; bis dahin haben wir Sie wieder auf der Reihe. – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte

**Herr Dr. Jantschak:** Frau Schara hat sich ja zu der Anzahl von fünf Kindern in drei Jahren geäußert, dass das eine adäquate Anzahl ist, die auch erreicht werden kann. Ein anderer Aspekt in einer Stellungnahme war die Forderung, dass mindestens fünf Patienten im ersten Lebensjahr mit einer Therapie begonnen haben. Dazu hätte ich gern noch mal eine Auskunft zu dieser Anforderung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. – Wer macht das? Frau Schara, bitte.

**Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (GNP):** Ich glaube, in den Diskussionen zuvor ging es um eine Therapie, die ja schon länger auf dem Markt ist: Spinraza. Das war die Diskussion, die wir in unserem Treffen hatten, dass es eine gewisse Erfahrung geben muss in dem Umgang mit Patienten. Da ging es nicht darum, dass jeder schon fünfmal mit Zolgensma gemacht haben musste. War das Ihre Frage?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak? Also nicht zu Zolgensma, sondern diskutiert zu Spinraza. – Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Genau. Ich hatte es so verstanden, dass da kritisiert wurde, dass als Anforderung in § 9 verschriftlicht ist, dass fünf Patienten eine Therapie begonnen haben und dass der Stellungnehmer aus Nord-Heidelberg kritisiert hat, mit Bezug auf Spinraza, dass das schwer zu erbringen ist.

**Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (GNP):** Das kann ich nicht nachvollziehen. Es war die Diskussion, die wir im Vorfeld hatten, ging natürlich auch darum, dass wenn man die Patienten klinisch sieht, wenn man die Diagnose stellt, wenn man den genetischen Befund bekommt, dann muss man ja schon in Abhängigkeit der Gesamtsituation mit den Eltern die Möglichkeit

haben, die verschiedenen Therapieoptionen ausgiebig und differenziert zu besprechen. Deswegen war es zum damaligen Zeitpunkt, als wir das zusammengetragen haben, wichtig, dass eine Erfahrung besteht, dass die Dinge, die man hat, abwägen kann gegen das, was man machen möchte. Da gab es keine Diskussion zumindest nicht, die mir bekannt ist; sonst haben wir ja bei Ihnen diskutiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schara. – Wir haben ja Herrn Wiegand, Klinik Heidelberg. – Können Sie das zur Kenntnis nehmen? – Frau Boldt, ich frage jetzt noch mal: Sind Sie jetzt wieder zugeschaltet? Verstehen wir uns? – Frau Boldt, Deutsche Krankenhausgesellschaft. – Im Moment noch nicht. Sehen wir Sie? Frau Behring-

**Frau Dr. Behring:** Frau Boldt stellt im Chat die Frage: Aus Sicht der DKG ist die Anzahl der Diagnosen - 20 Fälle innerhalb von drei Jahren - bereits ausreichend differenzierend für die Klinik mit Erfahrung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Wiegand.

**Herr Dr. Wiegand (Kinderklinik Hamburg Asklepios Klinik Nord-Heidelberg):** Ich wollte zu Herrn Jantschak noch etwas sagen. Wir sind eine neue Klinik am Markt. Wir beginnen erst und haben relativ viele Schwierigkeiten, diese Kriterien zu erfüllen. Wir haben im norddeutschen Raum eine Versorgung in Schleswig-Holstein, die wir von [...] machen und haben ein relativ dünn besiedeltes Land, wir teilen uns das hier sozusagen mit dem UKE und würden aus dem Markt von diesen Kriterien völlig herausgedrängt werden. Wir würden damit auch unsere Netzwerke, die wir ja haben und aufgebaut haben, dann verlieren. Insbesondere wenn wir jetzt davon ausgehen, dass ein flächendeckendes Screening kommt, werden diese Zuweisungen an uns vollständig vorbeigehen und sozusagen an die Mitbewerber gehen und wir würden ganz herausfallen. Das würde aber auch bedeuten, dass wir für die nächsten Jahre diese Bedingungen gar nicht mehr erfüllen können, weil wir diese Patienten dann gar nicht mehr bekommen.

Das andere zum Thema des Konsenspapiers, das von den Universitätskliniken veröffentlicht worden ist, sagt eben fünf Patienten, aber § 9 sagt: Fünf Patienten behandelt wurden in den letzten drei Jahren. In den letzten drei Jahren gab es nur Spinraza als Behandlung; das ist ein differenter Punkt zwischen dem Konsenspapier und § 9 des Bundesausschusses.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Boldt hat im Chat mitgeteilt, das, was eben von Frau Dr. Behring vorgelesen worden ist, war keine Frage, sondern nur ein Hinweis. – Jetzt habe ich Frau Teupen von der Patientenvertretung, bitte.

**Frau Teupen:** Gerade mal zur Klarstellung, weil ich glaube, man kommt vielleicht in Diskussionen, die Herr Jantschak anstieß: unter § 3 sind etwas unterschiedliche Anforderungen an die Behandler und die Anwendungen; in § 9 sind sie noch mal ergänzt worden, also nicht nur für die Neuromuskulären Erkrankungen 50 Fälle, sondern auch noch mal: Erfahrung in der Behandlung von SMA in mindestens 20 Fällen der letzten drei Jahre und dazu noch mal mindestens 15 Fällen innerhalb von drei Jahren mit Medikamentösen Therapien und darum müssen mindestens fünf Patienten unter fünf Jahren sein. Das ist, glaube ich, die Frage, ob man dies dann noch ergänzen muss. So habe ich auch Herrn Jantschaks Frage verstanden: Braucht man noch eine weitere Anforderung? Also 50 neuromuskuläre Diagnosen, dann 20 SMA Kinder, davon 15 mit medikamentöser

Behandlungen, davon fünf unter 1 Jahr. Aber das ist so ein bisschen unklar. Wenn ich das richtig verstanden habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar, das war das, was von Ihnen adressiert wurde. – Frau Schara vielleicht noch mal. Sie hatten ja eben auch zu den fünf Spinraza-Fällen, die kamen ja nur in Betracht, wenn ich jetzt mal das halbe Jahr außen vorlasse, wo wir den mehr oder weniger geordneten Marktzugang von Zolgensma hatten, da sind ja doch einige behandelt worden. Im Konsensuspapier, so hatte ich Herrn Dr. Wiegand verstanden, sind die fünf Kinder binnen drei Jahren enthalten, aber nicht die medikamentöse Therapie von fünf Kindern – dann hier; Sie sagen § 9 – unter fünf Jahren. Wie verhält sich das, Frau Schara? Ist das so, dass im Konsenspapier eben wirklich nur die fünf binnen drei Jahren, die behandelt worden sind, ohne dass irgendwie jetzt noch zusätzlich eine medikamentöse Therapie bei einer bezifferten Anzahl von Kinder unter fünf Jahren verlangt wird, ist das da so geregelt, wie Herr Rascher es sagte, oder ist das dezidierter? Vielleicht können Sie mir da helfen.

**Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (GNP):** Das ist so geregelt. Wir haben uns besprochen, dass 15 Fälle in drei Jahren behandelt sind und davon ein Teil Kinder, die im Säuglingsalter sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Jetzt habe ich Frau Dr. Gabbert von Pfizer.

**Frau Dr. Gabbert (Pfizer):** Wäre es nicht möglich, eine Art Kombination ins Leben zu rufen, dass zum Beispiel ein erfahrener Neuropädiater, der aus einem großen Zentrum kommt, an einem jungen Zentrum - wie das von Herrn Wiegand sozusagen - seine Expertisen dort hinbringt und man die Kompetenz eben an ein bis zwei designierten Ärzten festmacht, sodass wir die Gentherapie etablieren können? Das gibt es auch in anderen Bereichen, zum Beispiel der Epilepsiezentren. Da hängt die Qualifizierung an einer Person, und diese Person kann sich bewegen und auch woanders Zentrum werden. Nur als Idee, um hier vielleicht einen breiteren Zugang auch für die Zukunft eine flächendeckende Versorgung möglich zu machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Gabbert. – Wir haben im Augenblick auch, dass in verschiedenen Bereichen Anhörungsverfahren laufen bzw. Beratungsverfahren, nenne ich es mal, da unterscheiden wir zwischen zentrumsbezogener Mindestmenge und Mindestmenge, die von einer Person, hier konkret dann dem Operateur, erfüllt werden muss, weil es überhaupt nichts bringt, wenn jemand im vergangenen Jahr bestimmte Zahlen erreicht hat, dann wechselt der Operateur und dann hat das Zentrum keinen Wert. Wir werden das einfach mal in die Betrachtungen miteinbeziehen. – Weitere Fragen seitens der Bänke zu diesem ersten Themenkomplex. – Das sehe ich nicht. Dann würde ich einfach mal zum zweiten Komplex gehen; wir kommen dann gleich in die Generaldebatte Diagnostik. Ich hatte es bereits adressiert: Zu welchem Zeitpunkt in der Therapieentscheidung haben wir üblicherweise das Testergebnis zu den SMN2-Kopienzahlen? Und neben den genetischen Befunden welche weiteren Befunde, Facharztgruppen sind bei der Abwägung der Indikationsstellung einzubeziehen? Dann an die pharmazeutischen Unternehmer allgemeine Ausführungen zur Testung auf Antikörper; welche Erfahrungen liegen zur Wirksamkeit des Arzneimittels vor bei einem AAV-9-Antikörpertiter 1 : 50? Zunächst einmal an die Kliniker. Wann haben wir üblicherweise Testergebnisse zu SMN2. Wir haben ja gehört, das hängt ein bisschen von der Frage ab, wie die Pädiater in der Fläche aufgestellt sind, um überhaupt dann in die Richtung zu denken. Dann beginnt ja üblicherweise die etwas verfeinerte

Indikationsstellung. Gibt es da so eine Einheitszahl, eine Messzahl, die wir dann berücksichtigen können? Davon hängen ja dann auch die eben genannten Fallzahlen ab. Wer kann oder möchte dazu was sagen? – Herr Professor Kirschner, bitte.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Normalerweise wird mit der Diagnosestellung der spinalen Muskelatrophie auch schon die SMN2-Kopienzahl bestimmt bei der genetischen Diagnostik. Also im Prinzip ist das sehr früh im Verlauf. Was hier noch mal zum Diskussionsbedarf zu sagen ist, ist, glaube ich, die Qualität der SMN2-Kopienzahl, weil wir gesehen haben, dass bei älteren Befunden an genetischen Instituten teilweise die SMN2-Kopienzahl nicht zuverlässig war und bei einer Retestung sich dann abweichende Ergebnisse ergeben haben. Deswegen war für uns wichtig die Qualitätssicherung, dass eben die SMN2-Kopienzahl initial mitbestimmt wird, bei der Diagnose der Erkrankung, also sehr früh, dass die qualitativ gut sein muss, weil darauf die Indikationsstellung für die Gentherapie beruht. Für uns ist natürlich das Problem: In der Regel wird die genetische Diagnostik nicht an dem Behandlungszentrum durchgeführt, sondern das ist schon extern an genetischen Instituten durchgeführt worden. Die Frage ist jetzt – es sind ja Qualitätsvorgaben gemacht worden für die genetischen Institute –: Wie kann die Behandlungseinrichtung das eigentlich prüfen? Entweder müsste das auf dem Befund stehen, dass das Institut die Kriterien erfüllt. Ansonsten ist es für das Behandlungszentrum sehr schwierig, jetzt zu prüfen, ob der genetische Befund von Externen den Qualitätskriterien genügt oder nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kirschner. – Ich habe jetzt eine Frage von Herrn Jantschak. – Bitte, Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Dazu gleich eine Nachfrage. Sie haben gesagt, dass es vorkam, dass die Diagnostik der Kopienzahl nicht zuverlässig war. Wird an den Zentren eine Retestung vorgenommen, oder besser gesagt: In welchen Fällen wird eine Retestung vorgenommen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Kirschner.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Früher war diese SMN2-Kopienzahl quasi ein Nebenprodukt der eigentlichen SMN1-Diagnostik; da gab es keine Qualitätskontrollen. Deshalb haben wir gesehen, dass bei einigen älteren Befunden, die mehrere Jahre alt sind, dass die Befunde nicht korrekt waren. Die Frage: Hat sich der Qualitätsstandard deutlich verbessert und die SMN2-Kopienzahl ist in der Regel korrekt? Aber das ist genau die Frage, sodass der Befund nicht älter sein darf als ein Jahr und das Labor gewisse Kriterien erfüllen muss. Wir machen es im Moment so, wenn abseits vom klinischen Phänotyp unabhängig# noch einen Retest machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kirschner. – Wer hat sich gemeldet? – Frau Professor Schara, bitte.

**Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (GNP):** Ich möchte ein Szenario noch ergänzen. Wir haben ja im Moment das Projekt des Neugeborenen Screenings, was ja auch zur Diskussion steht. Weil Sie nach dem zeitlichen Ablauf gefragt haben: wir bekommen primär über das Neugeborenen Screening nur die Diagnose einer homozygoten SMN1-Mutation und gerade da muss man die SMN2-Kopien nachfordern und es dauert drei bis maximal fünf Tage. Nur damit man sich davon ein Bild machen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Dr. Ernst vom BPI, bitte.

**Herr Dr. Ernst (BPI):** Guten Tag! Ich wollte zu Ihrer Frage Stellung nehmen, die sich – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Können Sie ein bisschen lauter sprechen, ein bisschen näher ans Mikrofon, Herr Ernst?

**Herr Dr. Ernst (BPI):** Ist es jetzt besser? – Gut. – Ich wollte zu Ihrer Frage Stellung nehmen, Erfahrungen mit erhöhtem AAV9-Titer, das heißt,  $\geq 1 : 50$ , das ist ja die Grenze, bis zu der eine Therapie durchgeführt werden soll. Das war Ausschlusskriterium in sämtlichen klinischen Prüfungen und auch bisher in der klinischen Praxis gibt es keine Fälle von Patienten, die mit einem Titer  $\geq 1 : 50$  behandelt worden sind. Sollte der Titer erhöht sein, das ist in Europa ungefähr bei 5 Prozent der Fälle der Fall, dann wird eine Retestung nach zwei bis drei Wochen empfohlen. – Beantwortet das Ihre Frage?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Ich würde sagen ja. – Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe noch mal eine Rückfrage. Wenn dann regetestet wurde, war dann bei dem Nachtest in diesen 5 Prozent der Fälle der Titer dann unter  $1 : 50$ ? Da stellt sich natürlich dann auch die Frage nach der Zuverlässigkeit dieses Testes, mit dem dann der Titer bestimmt wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Ernst.

**Herr Dr. Ernst (BPI):** Es gab Fälle, dass bei der Retestung das Ergebnis unter  $1 : 50$  ist, es gab Fälle, da ist der Titer weiterhin erhöht worden. Die Vorstellung, die dahintersteckt, ist, dass gerade bei Neugeborenen, bei kleineren Kindern, es sich um maternale, also um mütterlich übertragene Antikörper handelt, die eine Halbwertszeit haben, deshalb wir den Kindern die Chance geben, diese Halbwertszeit abzuwarten, rezutesten und dann das neue Testergebnis für die Therapieentscheidung heranzuziehen. Das hat nichts mit der Validität des Testes zu tun.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nächste Frage Frau Grell vom GKV-SV MDS. – Frau Dr. Grell. – Frau Grell, Sie müssten sich entstummen. Wir kriegen Sie nicht entstummt. Haben Sie Ihr Headset stumm? Wir geben ja alle technischen Anleitungen.

**Frau Dr. Grell:** Hören Sie mich jetzt besser?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, jetzt hören wir Sie erstmalig, Frau Grell; nicht besser, sondern erstmalig. Bitte.

**Frau Dr. Grell:** Meine Frage: Ist diese Ausführung von Herrn Ernst beziehen sich ja wahrscheinlich auf neugeborene Kinder. Je älter die Kinder werden, gibt es Erfahrungen, ob die Titer ansteigen in der Prävalenz – Rückfrage an Herrn Ernst und an die Kliniker –?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ernst und dann die Kliniker, bitte.

**Herr Dr. Ernst (BPI):** Es gibt bisher bei den in Deutschland getesteten Kindern – das ist eine Auswertung von Anfang September – haben wir bei 122 durchgeführten Tests drei positive Tests; ein Test ist dabei bei Nachtestung negativ gewesen, das heißt, war unter  $1 : 50$ , es

waren vornehmlich Kinder älteren Datums, also älteren Geburtsdatums, sodass also auch hier noch die Möglichkeit besteht, dass ein Test negativ wird. Aber für eine höhere Inzidenz spricht im Moment nichts, dass bei diesen älteren Kindern – besprechen wir für Kinder unter zwei Jahren – hier eine höhere Inzidenz ist als zum Beispiel verglichen mit der Quote an positiven Tests bei den klinischen Prüfungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Was sagen die Kliniker dazu? Sehen Sie das auch so in der Versorgungspraxis? – Frau Schara, Herr Kirschner, Herr Wiegand.

**Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (GNP):** Wenn ich anfangen kann. Ich denke, wenn wir einen erhöhten Titer erwarten, das ist ja meistens, wenn die Kinder durch die Muttermilch, wenn sie noch gestillt werden. Wir hatten einen eigenen Fall mit einem Titer von 1 : 400, aber das war auch ein Kind in den ersten drei Lebenswochen, der über das Neugeborenencreening kam; abwarten und retesten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzungen von sonst jemand, oder ist das okay? – Ich sehe keine Wortmeldung mehr. – Frau Grell, beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Dr. Grell:** Mir geht es eigentlich darum, wie ist der Verlauf bezüglich der Krankheit und der Titer? Also, gibt es mit sechs Jahren, zehn Jahren, 18 Jahren höhere Titer als im Alter von ein bis zwei Jahren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu? – Herr Dr. Kirschner.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP)** Ich glaube, es gibt keine guten und zuverlässigen Daten dazu. Es gibt verschiedene Populationen, die untersucht wurden in verschiedenen Ländern. Es gibt diesen Virus natürlich, sodass es so scheint, dass die Inzidenz leicht zunimmt mit zunehmendem Alter, der vielleicht im Bereich von 10 bis 15 Prozent bei Erwachsenen liegt, aber das sind sehr kleine Patientenzahlen und spezifisch regionale Kollektive meist; aber, wenn überhaupt, vielleicht ein langfristiger anstieg. Aber jetzt für die ersten zwei Lebensjahre, wie Herr Ernst gesagt hat, sehen wir da keinen großen Unterschied, aber mit sehr kleinen Zahlen bisher.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Kirschner. – Frau Grell, okay? – Dann Frau Boldt auch noch mal eine Frage zu den Tests. – Frau Boldt, Deutsche Krankenhausgesellschaft.

**Frau Dr. Boldt:** Ich hätte gern gewusst – nochmals an die Experten – zur Frage der Labore, ob bei den hohen Anforderungen an die Labore ein Problem mit dem Zugang zu genetischen Tests entstehen kann. Uns sind Fälle bekannt, die dann im Ausland getestet werden, in der Schweiz zum Beispiel. Wie sehen das die Experten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Kirschner.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Das ist kein Problem. In Deutschland stehen ausreichend Labore zur Verfügung, die das in guter Qualität zeitnah – wie von Frau Schara gesagt – innerhalb von einer Woche durchführen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kirschner. – Wen haben wir jetzt noch? – Frau Boldt, bitte.

**Frau Dr. Boldt:** Wir halten aber dennoch die Forderungen 50 Tests pro Jahr für die Labore für nötig.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Also, das ist jetzt nicht unbedingt die Expertise der Kliniker. Ich weiß auch nicht, wo diese Zahl herkommt. Das müsste man mit den genetischen Instituten eventuell überlegen. Ich weiß auch nicht, wie viele Institute diese Kriterien erfüllen. Wie eingangs gesagt, wäre es für uns wichtig, dass wir jetzt nicht die Qualität des Befundes überprüfen müssen, weil wir das auch vielleicht nicht können und gegebenenfalls bei dem Labor nachfragen müssen, ob die über 50 Tests durchführen. Von daher ist es für uns als Kliniker schwer, das zu sagen, was da eine vernünftige Schwelle ist, kann ich jetzt zu der Richtlinie nichts sagen. Aber das wäre für uns wichtig, dass irgendwie diese Prüfung nicht uns obliegt, sondern wir einen Befund bekommen, wo das klar daraus hervorgeht oder wir wissen, bei welchen Instituten wir das gegebenenfalls wiederholen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wobei, Sie können noch ein bisschen üben, Herr Kirschner, dass Sie es noch mal nachbefunden können. Das machen wir abends in der Bahn, wenn wir von Berlin heimfahren. Damit kriegen Sie den Chemiekasten, dann kriegen Sie das schon. – Okay. Wir halten fest: Die Kliniker sagen: Ob die 50 jetzt richtig ist oder nicht, wissen wir nicht. Für uns ist aber kriegsentscheidend, dass wir valide Ergebnisse bekommen, auf deren Basis wir dann die weiteren Therapieentscheidungen treffen können. – Frau Boldt, weitere Frage oder weitere Anmerkung?

**Frau Dr. Boldt:** Danke, das ist okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke. – Dann frage ich: Gibt es zu dem Komplex der Diagnostik noch Fragen? – Herr Jantschak noch mal.

**Herr Dr. Jantschak:** Ja, zum Themenkreis Diagnostik und Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen. Da ist ja im Beschluss jetzt aufgeführt, dass das Ergebnis einer standardisierten motorischen Funktionsdiagnostik vorliegen muss. Da wollte ich nachfragen, ab welchem Alter diese Funktionsdiagnostik tatsächlich valide durchgeführt werden kann. Wir haben jetzt gerade gehört, dass es auch um Kinder geht, die sich vom Alter her in den ersten drei bis vier Lebenswochen befinden. Deshalb die Rückfrage, ob das eine Anwendungsvoraussetzung sein kann für alle Patienten, die dafür infrage kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. – Wer möchte dazu? – Idealerweise ein Kliniker; ich meine, Juristen können zwar irgendwas sagen. – Frau Schara, Herr Kirschner. Ich gucke mal in die Runde. Wen haben wir sonst noch? Herr Wiegand, Frau Schreiber, Frau Bastardas. – Herr Kirschner.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Wir stellen zum Beispiel mit dem CHOP-INTEND validierte Instrumente zur Verfügung, die gerade für Säuglinge mit spinaler Muskelatrophie entwickelt wurden und diese Tests können schon ab dem Säuglingsalter oder ab dem Neugeborenenalter eingesetzt werden als validierte Testinstrumente.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Professor Schara.

**Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (GNP):** Ich würde gern ergänzen, dass wir entsprechende Physiotherapeuten, die diese Tests machen, geschult werden. Das ist etwas, was man in der Praxis mit geschultem Personal durchführen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Von den anderen klinischen Experten, von den Einzelsachverständigen, die jetzt für Kliniken Stellung genommen haben, dazu eine Anmerkung? – Sehe ich nicht. – Herr Jantschak noch mal.

**Herr Dr. Jantschak:** Das bezog sich tatsächlich auf ein mögliches Bedenken, dass man hier durch diese Forderung eine Art Altersgrenze einzieht, dass möglicherweise Neugeborene jetzt im Alter von wenigen Wochen diese Tests nicht durchführen können oder dass das mit diesen Kindern nicht durchgeführt werden kann. Aber wenn Sie sagen, dass das unbegründet ist, dann ist es so.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, ich habe jetzt ganz eindeutig die Äußerungen sowohl von Herrn Kirschner wie auch von Frau Schara so verstanden, dass es wirklich validierte Instrumente sind, die auch bei Neugeborenen – ich sage mal nicht während oder unmittelbar nach der Geburt, aber innerhalb eines sehr kurzen Zeitraumes nach der Geburt – eingesetzt werden können. Und ich habe Frau Schara so verstanden, dass sie sagt: Das Entscheidende ist aber, dass die Therapeuten, die hier eingesetzt werden und diese Tests durchführen, dann in adäquater Weise geschult sind. Wenn das richtig ist, Frau Schara und Herr Kirschner, dann heben Sie einfach den Daumen; dann haben wir das noch mal protokolliert. Jawohl, ich sehe einen Daumen und eine Hand. Nur damit hier niemand meint, wir würden lügen. – Ja. Frau Schara hat jetzt auch noch den Daumen hochgehoben. Dann haben wir das. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe zu diesem Komplex eine Nachfrage, Frau Schara, Sie haben ja gerade eben auch diesen Punkt der Schulung angegeben, den Herr Hecken gerade noch mal betont hat. Zwei konkrete Fragen dazu. Das eine ist: Gilt diese Voraussetzung dafür, dass diese Ergebnisse zu diesen Instrumenten tatsächlich auch brauchbar, das heißt valide, dass die richtig sind, auch für andere Instrumente, also die Schulungsvoraussetzungen?

Und die zweite Frage, die ich in dem Zusammenhang habe, ist jetzt gerade für den CHOP-INTEND: Gibt es da eine standardisierte Schulung, gibt es eine Art Schulungscurriculum für Physiotherapeuten im Bereich SMA?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Wer hat sich gemeldet? – Jetzt haben wir einen Kompetenzkonflikt. Frau Schara hat sich gemeldet. – Nein, dann Herr Kirschner. – Herr Kirschner.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Frau Schara hatte mir das Wort gegeben. Danke. – Wir haben im Rahmen des Registers in den letzten drei Jahren viermal jährlich Workshops durchgeführt und zweitägige Workshops für Physiotherapeuten, wo schon über hundert Therapeuten und Therapeutinnen teilgenommen haben. Das ist ein von uns entwickeltes Curriculum, was sich anlehnt an die Schulung, auch im Rahmen von klinischen Studien. Aber das ist jetzt kein zertifiziertes Testverfahren, aber ein standardisiertes Curriculum, was wir hier seit drei Jahren im Prinzip anbieten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das läuft also bei Ihrem Freiburger Register, Herr Kirschner?

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Das Update#-Register, genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar; danke. – Herr Kaiser, ist das okay?

**Herr Dr. Kaiser:** Ja, ja, das heißt also, es ist offensichtlich wichtig und wird auch gemacht in entsprechenden Zentren, die auch registrieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt war aber der zweite Teil: Gibt es noch andere, außer den Physiotherapeuten, die dann noch irgendwie geschult, angeleitet oder Gott weiß was werden# könnte. Das hatten Sie auch noch gefragt, Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Genau. Bezogen auf andere Instrumente.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Bei diesen Schulungen unterrichten wir für verschiedene Tests, also CHOP-INTEND, dann für ältere Kinder, Hammersmith Functional Motor Scale und auch 6-Minuten-Gehtest und den Revised Upper Limb Module - Test für Armfunktion, die werden alle in den zweitägigen Schulungen unterrichtet. Teilnehmen können sowohl Ärzte wie auch Physiotherapeuten, je nachdem, wer an dem Zentrum den Test durchführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Kirschner. – Herr Kaiser, okay?

**Herr Dr. Kaiser:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Um auch noch mal zu dem Themenkomplex die Frage: Da sind in den Zentren immer auch diese Physiotherapeuten in dieser speziellen Ausbildung geschult? Aber wir sind ja hier auch dabei: Wenn einmal eine Physiotherapeutin, die noch nicht diese Schulung hat, kann es ja sein, dass die Leistung nicht bezahlt wird. Die Frage ist ja – wir haben die Position 1 und 2 –: Wie muss man das definieren? Reichen zwei Jahre Erfahrung, oder müssen sie auch noch speziell diese Schulung haben und ist die für alle ausreichend?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist eine Frage, die müssen Sie eigentlich an den G-BA richten, Frau Teupen, weil es eine Frage ist, wie die Richtlinie auch ausgelegt ist. Reichen die zwei Jahre Erfahrung, oder müssen sie die Schulung haben. Herr Kirschner hat ausgeführt, dass man bestrebt ist im Rahmen des Registers, eben flächendeckend zu schulen. Die Frage, wenn jemand nicht geschult ist, aber zwei Jahre Erfahrung hat, jetzt hier diesen Test durchführt, ob das dann am Ende ausreicht oder zu einem Vergütungsausschluss führt. Eine Frage, die können die Kliniker nicht beantworten, sondern die müssen wir beantworten.

Ich würde als Voraussetzung definieren: Angesichts der Bedeutung, die jetzt gerade diesem Test beigemessen wurde, dass man sagt: So eine Schulung muss vorhanden sein, weil ja, wie gesagt, diese Frühdiagnostik doch ein ganz entscheidender Punkt ist. Aber wie gesagt, das ist eine Diskussion, die müssen wir führen, Frau Teupen. Sehen Sie es anders? Weil in der Richtlinie steht ja drin: Die Physiotherapeuten brauchen zwei Jahre Erfahrung. Nicht? Was steht drin?

(Zuruf von Frau Teupen)

– Ja, klar, aber die Schulung ist ja drin. – Frau Boldt.

**Frau Dr. Boldt:** Ich habe eine Frage an Herrn Kirschner, was die Schulungen denn kosten und ob die alle so um die zwei Tage dauern?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kirschner.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Die Schulungen sind für die Teilnehmer kostenlos und werden über die Registerfinanzierung abgedeckt. Normalerweise sind die Schulungen zwei Tage; im Moment haben wir vorübergehend umgestellt auf Webinare, die dann jeweils drei Stunden dauern und dann entsprechend häufiger stattfinden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Weitere Fragen dazu? – Frau Grell, MDK.

**Frau Dr. Grell:** Um noch mal auf die Frage zurückzukommen von Herrn Hecken zu Anfang: Welche Kriterien werden in die Therapieentscheidung miteinbezogen? Also, wird der CHOP-INTEND etc. in die Therapieentscheidung und anderes einbezogen? Das ist die Frage an die Kliniker.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Grell. – Wer möchte? – Herr Professor Kirschner, bitte.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Die Therapieentscheidung ist natürlich eine komplexe Entscheidung, wo viele verschiedene Faktoren miteinbezogen werden und auch natürlich der klinische Zustand des Kindes. Da sind auch objektive Verfahren wie der CHOP Intend hilfreich für den Kliniker, um eine Gesamteinschätzung zu haben. Natürlich jetzt nicht in Isolation, nur aufgrund des Tests, sondern das ist ein Baustein der komplexen klinischen Entscheidungsfindung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich sehe Nicken. Frage beantwortet, Frau Grell? – Okay. – Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** An die Fachexperten. Hinsichtlich der Differenzierung, die jetzt im Beschluss vorgenommen wurde einerseits eine Qualitätssicherung der Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen – das ist in dem § 3 ja verortet – und dann in § 10 wird die Therapieentscheidung qualitätssichernden Maßnahmen unterworfen. Da ist die Frage: Ist das ein tatsächlich zu trennender Prozess, oder trifft letzten Endes derjenige, der die Therapieentscheidung schlussendlich verantwortet, auch die Entscheidung, dass die Anwendungsvoraussetzungen für Zolgensma vorliegen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu? – Frau Professor Schara, bitte.

**Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (GNP):** Vielleicht kann ich beginnen. – Die Therapieindikation ergibt sich, wie Herr Kirschner schon sagte, aus der komplexen Situation mit klinischem Bild, Gesprächen etc. Da muss ich jetzt nachfragen: Die Anwendung würde man doch dann in der Folge als direkte Konsequenz aus dem Gespräch ziehen, oder habe ich Sie, was sie unterscheiden zwischen Indikationsstellung und ... Anwendung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Im Beschlussentwurf sind ja zwei Varianten verortet, und zwar in § 3 wird eben differenziert in einem Bereich, der sich vor der Anwendung von Zolgensma abspielt, in dem die Anwendungsvoraussetzung qualitätsgesichert festgestellt wird. Dann wird faktisch in § 10 die Therapieentscheidung noch einmal qualitätsgesichert aufgeführt. Und da ist die Frage, ob die Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen und die Therapieentscheidung schlussendlich in Personalunion stattfinden, also dass derjenige, der dann auch die Kostenverantwortung möglicherweise trägt, auch die Anwendungsvoraussetzungen letzten Endes feststellt. Und hier ist die Frage: Ein Prozess ist eine Person, oder ob das getrennt vonstattengehen kann, dass die Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen auch differenziert betrachtet werden kann.

**Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (GNP):** Das heißt, die Anwendungsvoraussetzungen würde das Zentrum betreffen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, vielleicht kann ich eine allgemeine Erläuterung geben, damit Sie das verstehen. Wir haben am letzten Donnerstag bei den Car-T-Zellen etwa eine halbe Stunde darüber diskutiert. Wir haben bei den Car-T-Zellen eine Systematik, die wird hier ein Stück weit übertragen, wonach wir sagen: Zuerst werden abstrakt generell Anforderungen definiert, Strukturanforderungen an ein Zentrum, Mindestmenge etc. pp., die dazu führen, dass abstrakt generell festgestellt wird: Die dürfen die Therapie ausführen. Wenn dann in einem zweiten Schritt ein dort tätiger Arzt sagt: Jawohl, auch wieder qualitätsgesichert, hier ist die Indikation gegeben, dann wollen wir durch die vorweggenommene Feststellung, dass das Zentrum die anderen Anforderungen erfüllt, so etwas wie Vergütungssicherheit herbeiführen. Wir haben ja immer wieder das Stichwort „NUB-Lücke“, das war am letzten Donnerstag bei den Car-Ts eben der Fall, wo wir zusammen sehr intensiv darüber diskutiert haben: Wir machen einmal einen Prozess, und das Zentrum sagt, ich habe die Mindestmengen, ich habe bestimmte qualitätsgesicherte Physiotherapeuten, habe bestimmte Messinstrumente etc. pp. Das wird vom MDK geprüft, da kommt der Stempel drauf und danach gehen Sie, Frau Schara, oder Sie, Herr Kirschner, hin und sagen: Jawohl, das ist die Diagnose und dann müssen Sie noch aufschreiben, was eben fachgerecht ist und dann soll idealiter dann die mühselige Einzelfallprüfung und der Kampf, der jedes Mal ausgetragen wird, erspart bleiben: Erfüllt das Zentrum die Voraussetzungen etc. pp. Das war der Grundsatzkonflikt, den wir in der letzten Woche ausdiskutiert hatten. Da hatten wir auf der einen Seite die Deutsche Krankenhausgesellschaft und die Kassenärztliche Bundesvereinigung – Herr Jantschak spricht für die Kassenärztliche Bundesvereinigung –, die gesagt haben: Das ist ein gigantischer Aufwand, da jetzt bestimmte Strukturanforderungen nachzuweisen, prüfen zu lassen und das bringt am Ende für die Vergütungssicherheit überhaupt nichts. Und auf der anderen Seite hatten wir den GKV-Spitzenverband, unterstützt durch die Stimme des unparteiischen Vorsitzenden, die gesagt haben: Doch, wir wollen im Prinzip auch die Kassen in Zugzwang setzen und sagen: In dem Augenblick, wo wir 15, 20, 21, 22 Zentren haben, denen wir generell abstrakt die Strukturanforderungen bestätigt haben, um diese Therapie auszuführen, kann am Ende des Tages nur noch überprüft werden, ob Sie, Frau Schara, oder Sie, Herr Kirschner, oder Frau Bastardas oder wer auch immer fachgerecht und qualitätsgesichert die Diagnose gestellt haben. Darauf bezieht sich jetzt die Frage von Herrn Jantschak zu dieser Zweistufigkeit in § 3, wird allgemein abgefragt – Was sind die Anforderungen? –, die wir einmal prüfen und dann müssen Sie mitteilen, wenn irgendetwas

sich wesentlich verändert und in dem Fortfolgenden, insbesondere im neuen wird dann die individuelle Indikationsstellung noch mal überprüft. Das erklärt die Frage von Herrn Jantschak, der sagt: Trifft nicht am Ende derjenige, der die Therapieentscheidung trifft, dann eben auch im Rahmen einer summarischen Prüfung die Entscheidung, ob die Voraussetzungen für das Zentrum vorliegen? Natürlich wird er aus meiner Sicht dann immer inzident überprüfen müssen: Haben wir noch alle Strukturanforderungen? Aber wenn das drei Monate vorher abgeprüft worden ist und jetzt (nicht) drei Leute gestorben sind, die wesentlich für die Behandlung sind, ist das eine Prüfung, die mitläuft und die wird im Prinzip durch Prüfung nach § 3 und das Testat des MDK ersetzt. Nur damit Sie das einordnen können, sonst sprechen wir aneinander vorbei. Das war die Fragestellung von Herrn Jantschak. Macht das Sinn, einmal zu prüfen Strukturanforderungen; und wenn wir das abgehakt haben, dann die Therapieentscheidung noch mal qualitätsgesichert, dann danach durch den verantwortlichen Arzt, der letztlich immer die Kostenverantwortung trägt. Wenn er das aufschreibt und weiß, vorher ist die Hütte abgebrannt und da ist kein Krankenhaus mehr, dann kann er sich auf das MDK-Testat nicht berufen. – Frau Dr. Behring, ich nehme an, Sie wollen das jetzt noch ergänzen.

**Frau Dr. Behring:** Vielleicht nur noch eine sehr leichte Ergänzung. – Die Frage, die Herr Jantschak gestellt hat betrifft den Patientenfluss. Wo schlägt der Patient als Erstes auf und welche diagnostischen Maßnahmen oder welche Prüfung der Anwendungsvoraussetzungen werden dann dort gemacht? Das heißt – im ambulanten Bereich wird der Patient diagnostiziert und dann liegt dort schon ein genetischer Test vor: Wird dann auch alles andere weiter geprüft und erfolgt dann die Überweisung an die Station? Oder wird alles dann, wenn der Patient stationär eingewiesen worden ist bzw. bereits in der Einrichtung ist, die die Anwendungen auch durchführt, noch mal neu gemacht? Noch mal die diagnostischen Tests gemacht, noch mal alles qualitativ nachgeprüft, oder verlässt man sich dann auf die Diagnosestellung, die bereits bei der Einweisung erfolgt ist? Ich vermute – das ist noch mal herauszuarbeiten –, wo wird dann welche Maßnahme ergriffen? Kann das tatsächlich nur die Einrichtung machen, bei der die Anwendung durchgeführt wird, oder kann das eigentlich auch ein Arzt feststellen, der nicht direkt diese Anwendung nachher macht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist dann aber die zweite Schiene. Die erste Schiene ist es sinnhaft zu trennen. Allgemeine Strukturanforderungen – Haken dran, halte ich für gut, wie gesagt, ich habe letzte Woche so abgestimmt, deshalb wäre es blöd, wenn ich es heute schlecht fände, in der Hoffnung, dass wir damit um die NUB-Lücke herumkommen, die jedenfalls etwas entschärfen. Zweite Frage bei hier einer maximal invasiven, bei einer hoch komplexen Therapieentscheidung kriegen Sie den Patienten jetzt nicht vom Hausarzt Dr. Müller-Lüdenscheid, sondern von einem Facharzt, der das diagnostiziert und machen Sie das ganz sklavisch oder prüft der § 9er, der für die Durchführung der Behandlung verantwortliche Arzt dann noch mal die vorliegende Indikationsvoraussetzung? – Frau Schara und dann Herr Kirschner. – Die anderen dürfen auch. – Frau Professor Schara.

**Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (GNP):** Zweistufiges Vorgehen, so hätte ich das auch verstanden, deswegen kann ich nur zustimmen; das ist das eine. Und das andere ist ja tatsächlich die Frage: Es kommen nicht alle Kinder primär in das spezialisierte Zentrum, es gibt auch die Kinderärzte, die die Kinder draußen sehen, die eine Vorsorgeuntersuchung oder sonstige Kontakte haben, die eine Verdachtsdiagnose stellen und erst dann in das Zentrum überweisen. Dann wird dort die Diagnostik gemacht oder aber sie machen sie schon in der

ambulanten Situation und kommen mit der Diagnostik. Dann kommen wir auf die Situation zurück, dass wir qualitätsgesicherte Befunde für die Genetik brauchen und da wäre es gut, wenn das, wie Herr Professor Kirschner schon sagte, auch dokumentiert ist, dass das ein Labor ist, wo man Qualitätskriterien hat, dann hat man einen Befund; bisher ist es nicht so gewesen, sodass man sagt, wir müssen den Befund noch mal kontrollieren in der Situation. Das ist das zweite Szenario.

Und das dritte Szenario ist das Neugeborenenenscreening, was im Moment an einigen Stellen läuft, wo die Patienten ja nur die SMN1-Kopien haben und dann muss bei uns oder in den Stellen, wo es stattfindet, in dem Moment noch mal nachuntersucht werden, diese ganze Konfirmationsdiagnostik. Aber es kommt ganz darauf an, zu welchem Anlaufpunkt der Patient primär kommt und das ist auch ein bisschen regional unterschiedlich. Ich denke, wenn das qualitätsgesicherte Befunde aus der Genetik sind, muss man die nicht noch einmal wiederholen; das wäre dann eine doppelte Untersuchung. Sind die aber älter oder man ist sich nicht sicher – man kann für die Zukunft keine Qualitätssicherung auf den entsprechenden Befundbögen dokumentieren –, dann wird man das noch mal machen müssen, bevor man eine solche Therapie indiziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schara. – Herr Jantschak noch mal und dann kommt Herr Kirschner noch mal. – Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe noch mal eine Rückfrage an Frau Schara. Wenn ich Sie jetzt richtig verstehe, sind die Patientenflüsse unterschiedlich, also es kommen Patienten aus dem niedergelassenen Bereich zu Ihnen oder aber es kommen auch Patienten, die sich im Prinzip direkt ohne eine umfassende Diagnostik am Zentrum vorstellen. Da ist dann natürlich die Frage: Findet dann, wenn die Patienten möglicherweise aus dem niedergelassenen Bereich kommen, die komplette Diagnostik im niedergelassenen Bereich statt? Es geht nicht nur um die Feststellung der Kopienzahl, sondern auch AAV-Antikörpertest und alle Dinge, die jetzt auch weiter unter § 4 verortet sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht das, Herr Jantschak?

**Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (GNP):** Entschuldigung. – Wenn wir einen Patienten sehen, der eine Verdachtsdiagnose hat, werden wir eine Genetik machen und werden natürlich, wenn wir die Indikation für die Therapie sehen, werden wir die weiteren diagnostischen Maßnahmen dort einleiten. Das macht nicht der Kollege im niedergelassenen Bereich.

Wenn wir einen Patienten sehen, der ohne Überweisung mit einer Verdachtsdiagnose kommt, dann machen wir auch die Genetik.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kirschner, ergänzend?

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Ich wollte nur noch mal sagen: Ich glaube, die Indikationsstellung und die Vorbereitung liegt wirklich bei dem Zentrum; das sind auch noch komplexe Vorlaborbestimmungen Troponin I, die Antikörper, die Genetik, also das liegt eigentlich immer in der Hand des Behandlungszentrums. Es kann sein, dass einzelne Befunde vielleicht berücksichtigt werden, die vorher schon von den niedergelassenen Kollegen erhoben wurden, aber die gesamten Werte und die Indikationsstellungen, liegt immer am Zentrum. Es gibt jetzt nicht die Situation, dass ein Patient fertig vorbereitet nur zur Infusion in die Klinik kommt und alles andere im niedergelassenen Bereich stattfindet. Ich würde sagen: Die

Vorbereitung liegt am Zentrum; natürlich kann man Befunde, die schon vorliegen, berücksichtigen, aber die Verantwortung, die Abklärung: Was muss alles gemacht werden und die Indikationsstellung, denke ich, liegt immer an dem Zentrum. Ich dachte eigentlich, in diese Richtung ging die Frage. Es gibt keinen Patienten, der extern vorbereitet wird und dann nur zur Infusion kommt; das würden die Behandlungseinrichtung nicht akzeptieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich noch Frau Gabbert von Pfizer, dann Herrn Jantschak, Frau Boldt. – Frau Dr. Gabbert.

**Frau Dr. Gabbert (Pfizer):** Ich bin ja auch ursprünglich Kinderärztin und ich würde trotzdem dafür plädieren, dass einige der Hürden im ambulanten Bereich genommen werden können. Das sind ja doch belastete Familien, vielleicht mit mehreren Kindern. Wenn ein Teil der Vordiagnostik ambulant stattfinden kann, finde ich es sinnvoll. Ich finde auch, man muss sich zügig darüber einigen, was sind die Qualitätskriterien für die Humangenetik? Das ist eine teure Untersuchung, die zweimal zu machen ist, auch bei den Kassen nicht so gut ankommt, denke ich, und ist auch immer eine neue Blutuntersuchung beim Kind, mit Schmerzen behaftet. Also, eine Teilakzeptanz ambulant vorbereiteter Befunde in Zentren halte ich schon für wichtig. Letztlich muss die Entscheidung tatsächlich immer am Zentrum gehen, aber um den Aufwand für die Familien möglichst auch lokal nicht nur durch lange Fahrten in ein Zentrum zu belasten, das muss schon ein bisschen mit Bedacht gemacht werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak und dann Frau Boldt.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe jetzt von Herrn Kirschner verstanden, dass im Prinzip die Gesamtbewertung am Zentrum liegen sollte. Hier ist noch einmal auch die Frage zum Lauf des Patienten. Das heißt, sind das in der Praxis verschiedene Ärzte, die den Patienten oder den jungen Patienten dann letzten Endes an diesem Zentrum dahingehend betreuen, dass ein Arzt sich mehr oder weniger um die Diagnostik/den ambulanten Teil der Therapie und der Diagnostik kümmert und dass dann die Infusion, die dann stationär vorgenommen wird, von einem anderen Kollegen durchgeführt wird oder ist das in Personalunion, ist das ein Arzt? Wie läuft das tatsächlich in der Klinik an diesem Zentrum ab?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Professor Kirschner.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Diese sowohl ambulante wie auch das stationäre Betreuung erfolgt ja in der Regel durch die Abteilung für Neuropädiatrie und teilweise in Personalunion, da ist natürlich die Personalausstattung im ambulanten und stationären Sektor getrennt, aber in der Regel unter der gleichen ärztlichen Leitung innerhalb einer Abteilung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Husain.

**Herr Dr. Husain (Universitätsklinikum Jena):** Ich hatte den Herrn Jantschak so verstanden, dass man hier eine Trennung vornimmt: „wissenschaftliche Aspekte“ und „Arzneimittelpreis“. Es ist natürlich so, dass die Behandlungszentren die Therapieentscheidung auf Fakten basieren lassen müssen, und da spielt der Preis eines Medikamentes später für uns keine Rolle; es gibt auch noch andere Medikamente, die man einsetzen kann, es gibt auch Eltern, die eine Therapie ablehnen. Das ist einfach eine fachliche Entscheidung. Da sehe ich keinen Sinn – aus meiner Perspektive natürlich – eine künstliche Trennung hier vorzunehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Boldt.

**Frau Dr. Boldt:** Es würde mich noch mal interessieren – offenbar kann der genetische Test im ambulanten Bereich auch durchaus gemacht werden bzw. in einem Labor dann veranlasst werden. Aber das Problem ist, wenn Labore hier die Testung vornehmen, die auch die Medikamente herstellen von der gleichen Firma, also testen offenbar teuer, manche sind kostenfrei. Und die zweite Frage wäre, ob die Kompetenz, also der Facharzt für Neurologie auf den Stationen bei den Leitungen und Stellvertretern liegt, oder ob das verteilt ist über die komplette Ärzteschaft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu von den Praktikern?

**Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (GNP):** Das ist hier die Fachärztin für Kinderneurologie, das ist das Erste. Wer das jetzt in der Praxis macht, da gibt es eben eine Personalunion, wie Herr Kirschner das schon sagte, oder aber – ich kann das nur für unseren Standort sagen – da gibt es eine Gruppe von drei Neuropädiatern mit mir als Leitung und da wird ein enger Austausch sein. Es wird nicht so sein, dass man das in andere Hände gibt; das macht auch keinen Sinn, da muss der Informationsfluss eng sein. Ich denke, wenn das eine gute, mit den Qualitätskriterien versehene genetischer Befund ist, dann ist das etwas, was man extern machen kann, aber die weitere Diagnostik, wie Herr Kirschner das sagte, die sollte am Zentrum erfolgen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wobei ich hier an der Stelle sagen will: Wir haben ja in der letzten Woche Leitung und stellvertretende Leitung entzerrt und haben dann den spezialisierten Facharzt in der Leitung und dann ein weiterer Facharzt – wir haben gesagt: muss nicht Leiter und Stellvertreter sein, sondern es reicht, wenn einer auf der Station rumläuft. – Weitere Punkte zu dem Komplex? – Dann würde ich noch mal zur Nachsorge kommen.

Zunächst mal die ganz banale Frage: Wie lange werden die Patienten an der Einrichtung, die Zolgensma verabreicht, weiter betreut? Dann ein zweiter Schritt: Welche Qualifikationen sind aus Sicht der Kliniker relevant? Wie erfolgt in der Nachsorge der Informationsaustausch mit Physiotherapeuten oder anderen Fachgruppen? Also, nachdem der Patient jetzt aus dem Zentrum raus ist. Einfach, damit wir da mal eine Vorstellung haben. Wer möchte? Herr Kirschner, bitte.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Danke für das Wort. – Ich denke, es sind zwei Aspekte, was das Follow-up betrifft. Das eine ist der Sicherheitsaspekt. Wir wissen, dass nach der Gentherapie nach mehreren Monaten teilweise noch Leberfunktionsstörungen auftreten können, sodass wir schon denken, dass ein Follow-up von mindestens einem Jahr an den Behandlungszentren aufgrund von Sicherheitsüberlegungen wichtig sind. Das andere darüber hinaus, denke ich, nach einem Jahr ist dann eher eine Frage auch der Dokumentation der Effektivität. Wenn wir da auch – es war ja vorher das Training angesprochen worden von den Physiotherapeuten – langfristig eine zuverlässige Situation wollen mit standardisierten Tests, dann muss natürlich entsprechend länger das an dem Zentrum stattfinden, weil natürlich andere Kliniken diese Qualifikation der Evaluation nicht vorhalten können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kirschner. Ergänzungen? Fragen dazu von den Bänken? – Nein. – Dann würde ich jetzt einfach mal die Bitte an die Bänke richten: Haben Sie noch zu anderen Komplexen Fragen? – Herr Jantschak, bitte, und dann Frau Grell.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage zur Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie, und zwar die in § 6 die Anforderung zur Rufbereitschaft kritisiert haben. Da hätte ich jetzt gerne noch mal eine kurze Stellungnahme mit dazu, wie die den genauen Kritikpunkt hier noch mal adressiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Schara.

**Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (GNP):** Wir haben das diskutiert, wir haben das auch noch mal ganz aktuell diskutiert, weil wir natürlich sagen, wir können damit nicht eine Situation schaffen, die leider an vielen Kliniken gar nicht vorhanden ist. Es gibt keine flächendeckende Situation, wo wir einen 24/7 für den ganzen Monat bestehenden Dienst vor Ort haben; das ist klar. Wir haben aber dann diskutiert, dass es einen Rückraumdienst gibt, den man telefonisch erreichen kann und dass der natürlich dann zur Verfügung stehen muss, wenn das Kind nach Gabe stationär ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend habe ich jetzt Herrn Dr. Wiegand und Herrn Dr. Husain. – Herr Wiegand.

**Herr Dr. Wiegand (Kinderklinik Hamburg Asklepios Klinik Nord-Heidelberg):** Ich möchte noch mal etwas zu der Nachsorge sagen. Wir werden im Verlauf drei verschiedene Klinikorganisationen haben, wir haben einmal die universitären, die die Therapie durchführen dürfen, wir haben dann eine Gruppe von Kliniken, wie wir möglicherweise, die an der Spinraza-Therapie und auch bei SMARTCARE mitmachen und auch weitere Vorhaltungen haben für die Neurophysiologie und eigentlich auch gewillt sind, die Kinder weiter zu betreuen, wenn es , so sei es, dass meine Kinder in ein anderes Zentrum geben müssen zu der Zolgensma-Therapie möchte ich sie natürlich auch möglichst schnell wieder haben. Die Bedingung der Nachsorge sollte nicht an den Bedingungen des § 9 gebunden sein, weil das ist wiederum ein Ausschluss für die Nachsorge. Wenn ich dann tatsächlich Erfahrung an den fünf Kindern unter einem Jahr sammeln will in den nächsten Jahren, dann muss ich die Möglichkeit auch haben, die Kinder unter einem Jahr nach der Therapie wiederzusehen. Wenn das erst nach einem Jahr ist, dann sind sie eben ein Jahr drüber. Ich würde niemals in die Möglichkeit kommen, dann noch Kinder unter einem Jahr in Therapien wie in dem Beschluss § 9 zu sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Wiegand. – Herr Dr. Husain.

**Herr Dr. Husain (Universitätsklinikum Jena):** Zu der Nachsorge ist vielleicht noch dazu zu sagen, dass neben der erforderlichen speziellen Nachbeobachtung zur Zolgensma-Therapie auch die spinale Muskelatrophie natürlich ganz viele andere Behandlungsaspekte hat. Viele Unterstützungen müssen wir den Therapien anpassen, wenn sie erforderlich sind. Ich denke, dass da dieser Aspekt, dass also eine sozialpädiatrische Nachsorge ambulant auch parallel mitlaufen muss, das zumindest von der Finanzierung her nicht unmöglich wird, was es spezielle Finanzierungsverträge gibt, wo dann eine parallele SPZ-Betreuung ausgeschlossen wird. Das ist also ungünstig.

Aber ich wollte zu der Rufbereitschaft anmerken, dass ich die Position der Gesellschaft für Neuropädiatrie absolut unterstütze, weil das an Universitätskliniken oder an großen Behandlungszentren oder Maximalversorgern gibt es einfach viele spezielle Listen der verschiedenen pädiatrischen Bereiche. Die müssen sich in diese oberärztlichen Bereitschaftsdienste teilen. Wir haben ständig mit hochspezifischen onkologischen,

rheumatologische, pulmonologischen und auch neurologischen Fragestellungen zu tun. Man muss jetzt ganz klar sagen: Die Nebenwirkungen, die bisher bekannt sind, werden mit einer immunsuppressiven Therapie behandelt. Da sind die Kinderneurologen zwar in der Tat Spezialisten, was beispielsweise die Epilepsitherapie angeht, aber der neuromuskuläre Spezialist wird da von den Fachkollegen natürlich auch adäquat vertreten. Es gibt auch innerhalb der Klinik Kommunikation, sodass also diese Forderung nach einem neuropädiatrisch besetzten Rufdienst, das ist finanziell nicht machbar. Ich will auch gar nicht sagen, das wäre ja schön, wenn wir es darüber finanziert bekommen würden, weil es dann Personalkapazitätsprobleme gibt und fachlich ist es abgedeckt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Frau Grell, anderes Thema bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe nur eine Nachfrage. Ich bin letztens über den Satz der Gesellschaft für Neuropädiatrie gefallen, dass es jüngste Sicherheitsbedenken gibt. Gibt es neue Erkenntnisse dazu?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer hat das geschrieben? Frau Schara.

**Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (GNP):** Es ging da um die akute Leberaffektion, die Nebenwirkungen in dem Bereich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Alles klar, Frau Grell hat Daumen hochgemacht. – So, weitere Fragen, andere Themen. – Keine. Stellungnehmer, haben Sie noch Punkte, die Sie jetzt adressieren möchten? Ich gehe Sie einfach alle noch mal der Reihe nach durch. – Pfizer? Frau Gabbert, Sie hatten sich ja zweimal eingeklinkt. Gibt es aus Ihrer Sicht noch irgendetwas, auf das Sie über Ihre Stellungnahme hinaus, die wir gelesen haben, ausgewertet haben, jetzt hier adressieren möchten?

**Frau Dr. Gabbert (Pfizer):** Nein, danke, nur zeitnahe, heimatnahe Betreuung aus Patientensicht wäre wünschenswert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Biogen?

**Frau Gleißner (Biogen):** Nein, danke, auch keine Bemerkungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ulm, RKU? Die Professores Ludolph und Hagenacker.

**Herr Prof. Dr. Dr. Ludolph (RKU):** Nein.

**Herr Prof. Dr. Hagenacker (RKU):** Nein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Herr Rascher? – Herr Rascher ist weg.

**Herr Prof. Dr. Rascher (DGKJ):** Wir unterstützen die Stellungnahme der DGN.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann Hamburg, Herr Wiegand, Sie hatten sich zwei-, dreimal eingeschaltet.

**Herr Dr. Wiegand (Kinderklinik Hamburg Asklepios Klinik Nord-Heidelberg):** Keine weiteren Bemerkungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann Kassel, Frau Schreiber? Die ist immer noch nicht da. Dann war die die ganze Zeit nicht da. – Dann streichen wir die in der Anwesenheitsliste<sup>1</sup>. – Frau Bastardas, Bad Homburg?

**Herr Dr. Meyer (UKS)** Wir haben so ein bisschen Schwierigkeiten einerseits mit den Strukturanforderungen, die wir ohne Weiteres erfüllen können, andererseits aber bezüglich der Fallzahlen, die vorzuhalten sind, das ist für uns so ähnlich wie in Jena aufgrund der Geburtenzahl von 7 000 bis 8 000 im Saarland nicht so ohne Weiteres machbar, auch wenn kranke Patienten aus Rheinland-Pfalz hinzukommen. Wir beide denken, dass es ja nicht nur um die Fallzahlen geht, sondern um eine optimale Betreuung der Patienten. Die sollte aufgrund der Schwere der Erkrankung, die idealerweise auch wohnortnah erfolgen, auch vor dem Hintergrund der vielen Nachsorgeuntersuchungen, sodass wir uns mit der Fallzahl natürlich etwas schwer tun, weil wir natürlich auch die Patienten, die wenigen, die wir haben, natürlich hier im Saarland betreuen möchten und nicht möchten, dass die Familien dann nach Nordrhein-Westfalen pendeln müssen oder nach Heidelberg; das ist ja doch eine Entfernung von möglicherweise über 200 Kilometer, wenn ein Kind mit einer SMA-Erkrankung, was für die Kinder auch eine erhebliche Belastung darstellt. Ich denke, die Fallzahlen sind ja auch irgendwo berechnet, kalkuliert, aber warum man jetzt fünf oder drei oder 20 oder 50 in ein, zwei oder fünf Jahren behandeln muss, ist ja auch ein Stück weit willkürlich, würde ich sagen. – Keine Frage, ich bin auch ein großer Freund der Zentralisierung, ich komme aus den Weiten der Neonatologie. Zusätzlich: Ich kann das gut nachvollziehen, aber wir beide sehen das große Problem der doch relevanten Entfernung in die großen Zentren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Meyer. – Wie sieht das denn bei Ihnen aus, das ist klar, allein aus dem Saarland werden Sie die Patienten nicht finden. Wie sieht das denn in Kaiserslautern und angrenzende Gebiete aus? Da haben wir doch ein relativ großes Einzugsgebiet, aber da fehlt immer noch viel an Thüringen. Wo ist das nächste Zentrum bei Ihnen? Wäre das Mainz?

**Herr Dr. Maier (UKS):** Das nächste Zentrum wäre Heidelberg, das ist jetzt von Homburg 140 Kilometer entfernt und aus dem Nordteil wären es sicherlich 200 Kilometer bzw. an der

---

<sup>1</sup> Aufgrund technischer Probleme war es Frau Schreiber zu diesem Zeitpunkt nicht möglich mündlich in der Web-Sitzung Stellung zu nehmen. Folgende schriftliche Äußerung liegt jedoch vor: „Ich wollte gerne zum ersten Punkt der Anhörung mit der Patientenzahl von 5 unter 1 Jahr behandelten Patienten noch eine kurze Anmerkung geben. Auch wir in Kassel kommen nur knapp auf die geforderte Zahl, die Gesamtpatientenzahl (20 Patienten mit SMA, 15 mit med. Therapie) stellt dagegen kein Problem dar. Dies liegt u.a. auch daran, dass Hessen bisher kein Neugeborenencreening für SMA anbietet (nicht an der Studie teilnimmt), sodass wir die Patienten erst zugewiesen bekommen, wenn sie Symptome bzw. Rückschritte machen, meist in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres. Andere Kliniken z. B. in Nordrheinwestfalen sehen die Patienten in den ersten Lebenswochen nach positiven Befund im Neugeborenencreening, oft noch vor Beginn der Symptome. Dies wird sich hoffentlich mit flächendeckender Einführung des Screenings ändern, ist aber momentan glaube ich für viele Bundesländer ein entscheidender Faktor, warum die Therapie etwas später beginnt. Wir haben bereits 5 Patienten mit Zolgensma behandelt und in der Nachsorge. Es wäre sehr schade, wenn an diesem einen Punkt eine Qualifizierung scheitern würde - wenn alle anderen Kriterien gegeben sind. Eine Neudefinition mit 5 Patienten mit Therapiestart unter 18 Monaten wäre hier sicherlich für viele Zentren eine deutliche Verbesserung.“

Nordseite an Rheinland-Pfalz vielleicht auch Nordrhein-Westfalen. Wir versorgen uns vor allen Dingen mit einer Population von 1 Million der Bevölkerung und insgesamt das UKS mit angrenzendem Bundesland Rheinland-Pfalz mit 2 Millionen. Aber es wird trotzdem schwer aufgrund dieser Zahlen, letztendlich auf die Fallzahl zu kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, das ist ja weniger als Thüringen, weil Thüringen auch noch ein bisschen Sachsen-Anhalt hat, Thüringen hat auch noch ein bisschen Nordbayern, oben die Coburger Ecke, das geht dann bei Thüringen auf die 2,8 Millionen obendrauf, die die haben. – Okay. Danke schön. – Dann habe ich für den vfa Frau Taube.

**Frau Taube (vfa):** Keine weiteren Punkte, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Taube hat jetzt gerade gesagt für die anderen, die sie nicht verstanden haben, sie hat keine weiteren Punkte nachzumelden. – BPI?

**Herr Dr. Wilken (BPI):** Ich würde das gerne noch mal unterstützen, dass man an dieser Stelle eine Ausbalancierung braucht zwischen Anforderungen einerseits und die Leistungserbringer und dem Wunsch natürlich der Patienten auf eine wohnortnahe Versorgung. Wir hatten ja in der Stellungnahme darauf hingewiesen, dass man vor diesem Hintergrund vielleicht auch mal überlegen sollte, ob man mit Blick auf die Nachsorge auch Einrichtungen, die die Anforderungen der Deutschen Gesellschaft für Muskelerkrankungen oder anderer Fachgesellschaften erfüllen, diesen Weg in etwas stärkerer Weise eröffnet, damit die Patienten doch perspektivisch betrachtet eher wohnortnah versorgt werden können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Wilken. – Dann habe ich noch mal Herrn Dr. Husain. Sie hatten sich ja mehrfach auch gemeldet, zum einen zu der Mindestfallzahl; klar. Das haben wir gerade bei Homburg gesehen, wo das Problem dann verschärft gegenüber Jena noch auftritt. Dann hatten Sie sich auch zu anderen Strukturanforderungen und zur Nachsorge geäußert. Haben sie noch Ergänzungen, Herr Dr. Husain?

**Herr Dr. Husain (Universitätsklinikum Jena):** Nein, ich habe keine Ergänzungen. Es gibt einfach Unterschiede zwischen kleineren, dünn besiedelten Staaten. Wenn unsere Patienten 150 Kilometer Anfahrt haben, müssen sie auch 150 Kilometer wieder zurückfahren, einmal pro Woche, 300 Kilometer, und wenn wir von der Behandlung ausgeschlossen werden, dann können es auch mal 600 Kilometer werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann haben wir alle durch. – Dann habe ich noch eine Frage von Frau Boldt, Deutsche Krankenhausgesellschaft, zum Übergang aus dem Krankenhaus in die ambulante Versorgung. – Frau Boldt, bitte schön.

**Frau Dr. Boldt:** Vielleicht noch kurz an die Experten, ob es etwas gibt, was bei dem Übergang vom Krankenhaus zur ambulanten aus Ihrer Sicht vielleicht besonders adressiert werden sollte über ein Problem, was häufig auftritt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es da etwas Besonderes – jetzt noch mal an die Kliniker –, was muss man da machen jenseits dieses hervorragend funktionierenden Entlassmanagements, das selbstverständlich in diesem Bereich noch ganz

exzellente funktioniert. Worauf muss man aufpassen? Ich gehe davon aus, Sie haben Netzwerke, Aber gibt es etwas Spezielles, was man noch adressieren müsste, damit wir das eben noch optimal gestalten, denn wir legen ja doch einen sehr großen Fokus auf die stationäre Versorgung. Es wäre dann blöd, wenn es zur einer Abbruchkante käme. Dann hätten wir ein Problem. – Frau Schara.

**Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (GNP):** Ich glaube, das Allerwichtigste ist die Kommunikation mit den Strukturen, die danach das Kind versorgen. Da ist ja nicht nur das Zentrum, da ist ja auch der Kinderarzt, die Eltern und die Institutionen. Ich glaube, es muss eine gute Kommunikation sein. Und ansonsten, wenn das erst mal vor Ort bleibt, nur stationär und ambulant, dann wird es auch in einer Hand oder in mehreren Händen sein, die miteinander reden, sodass ich mir das nicht vorstellen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kirschner, ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Vielleicht nur noch eine Ergänzung. Ein großer Teil der Vorbereitung wie auch der Nachsorge findet ja im ambulanten Sektor statt; auch wenn das jetzt hier vielleicht nicht in die Qualitätsrichtlinie gehört. Ein großes Thema ist dabei die adäquate Vergütung der ambulanten Vor- und Nachsorge, weil das durch die Quartalspauschalen überhaupt nicht abgebildet ist, wenn man die Patienten jede Woche sehen muss zu umfangreichen Kontrollen. Das ist sicher noch ein Thema, wo man eine Lösung finden muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kirschner. – Frau Boldt, mehr Geld ins ambulante Setting. Das holen wir uns bei den Krankenhäusern, Frau Boldt. – Wir protokollieren nicht den letzten Satz, sonst müssten Sie wieder – – War nicht ernst gemeint. – Okay. Keine weiteren Fragen mehr? Dann bedanke ich mich ganz herzlich bei allen, die an dieser Anhörung teilgenommen haben, bei den externen Teilnehmern dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, vor allen Dingen aber auch, dass Sie uns so umfangreiche Stellungnahmen übermittelt haben und Sie werden am Ende bei der Endfassung merken, dass die Stellungnahmen nicht vergebens waren. Also, werden doch eine Reihe von Punkten sicherlich in der Endausgestaltung der Qualitätssicherungsrichtlinie nach § 136 a antizipieren. Dann können wir diese Anhörung an dieser Stelle beenden. Danke schön, auf Wiedersehen, schönen Resttag.

Jetzt können Sie sich um Patienten kümmern und wir kümmern uns weiter um Akten. Ich weiß nicht, was wertvoller ist, ich würde mal vom Gefühl hersagen: Patienten sind wichtiger als die Akten, aber mit Akten kann man auch viel Unheil anrichten. Also, herzlichen Dank, dass Sie da waren. Danke schön an alle Externen.

Schluss der Anhörung: 11:34 Uhr

## **C. Anhang der Zusammenfassende Dokumentation**

Bekanntmachung des Beschlusses im Bundesanzeiger

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)

1.3 Benehmensherstellung mit dem Paul-Ehrlich-Institut

1.4 Protokoll zur Expertenanhörung zur Entscheidung der Erforderlichkeit einer QS Maßnahme



## Bundesministerium für Gesundheit

### **Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

Vom 11. August 2020

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 11. August 2020 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zu einem Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V bei der Anwendung von Onasemnogene abeparvovec einzuleiten:

– Onasemnogene abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie (SMA)

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu einem Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V bei der Anwendung von Onasemnogene abeparvovec Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der entsprechende Entwurf zu einem Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V bei der Anwendung von Onasemnogene abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie (SMA) wird zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 11. August 2020 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), Pro Generika e. V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI), Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.), Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V., Gesellschaft für Phytotherapie e. V.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien

bis zum 9. September 2020

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

E-Mail: [arzneimittel@g-ba.de](mailto:arzneimittel@g-ba.de) mit der Betreffzeile „§ 136a Onasemnogene abeparvovec“

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des G-BA.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Berlin, den 11. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken



## Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
nach § 136a Absatz 5 und 92 Absatz 3a  
SGB V i.V.m. § 91 Absatz 4 Nummer 1  
SGB V

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
Arzneimittel

Besuchsadresse:  
Gutenbergstr. 13  
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
arzneimittel@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
Beh/MaB

Datum:  
11. August 2020

### **Stellungnahmeverfahren zu einem Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V bei der Anwendung von Onasemnogene abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie (SMA)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. August 2020 beschlossen, zu einem Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V bei der Anwendung von Onasemnogene abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie (SMA) einzuleiten:

#### **- Onasemnogene abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie (SMA)**

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 136a Absatz 5 SGB V und 92 Absatz 3a SGB V i.V.m. § 91 Absatz 4 Nummer 1 SGB V erhalten Sie bis zum

**9. September 2020**

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

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

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Arzneimittel  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin**

[arzneimittel@g-ba.de](mailto:arzneimittel@g-ba.de)

**mit der Betreffzeile „§ 136a Onasemnogene abeparvovec“**

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

Nach § 91 Abs. 9 SGB V hat der G-BA jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben. Da die mündliche Stellungnahme im Anschluss an das schriftliche Stellungnahmeverfahren anberaumt wird, würde dies im Rahmen der Sitzung des Unterausschusses am 22. September 2020 in der Geschäftsstelle des G-BA erfolgen.

Die mündliche Stellungnahme dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.

Die Einladung zur mündlichen Anhörung mit weitergehenden Informationen zur Anhörung erhalten sie circa zwei Wochen vor der mündlichen Anhörung.

Sollten Sie ggf. auf das Recht zur mündlichen Anhörung verzichten, bitten wir Sie, uns dies bei Abgabe Ihrer schriftlichen Stellungnahmen mitzuteilen.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



# **Beschluss**

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahme- verfahrens zu einem Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Onasemnogene abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie**

Vom 11. August 2020

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 11. August 2020 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zu folgendem Beschluss zur Qualitätssicherung der Anwendung von Onasemnogene abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie gemäß § 136a Absatz 5 SGB V beschlossen:

# **I. Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von Onasemnogene abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie**

## Inhaltsverzeichnis

A. Allgemeines .....	3
§ 1 Rechtsgrundlage und Gegenstand des Beschlusses .....	3
§ 2 Allgemeine Bestimmungen .....	3
B. Anforderung vor der Anwendung von Onasemnogene Abeparvovec.....	4
§ 3 Personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche Personal.....	4
§ 4 Anforderungen an Diagnostik sowie Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen....	5
§ 5 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation.....	7
C. Anforderungen zur Anwendung von Onasemnogene Abeparvovec .....	7
§ 6 Personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche Personal einschließlich apparativer Ausstattung.....	7
§ 7 Personelle und fachliche Anforderungen an das nicht-ärztliche Personal .....	8
§ 8 Anforderungen an die Zusammenarbeit des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals .	8
§ 9 Anforderungen an die Erfahrung in der Behandlungseinrichtung.....	9
§ 10 Anforderungen an Therapieentscheidung .....	10
§ 11 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation.....	10
A. Anforderungen nach der Anwendung von Onasemnogene Abeparvovec .....	11
§ 12 Anforderungen an die Nachsorge.....	11
§ 13 Personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche Personal und die Behandlungseinrichtung.....	12
§ 14 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation.....	13
B. Weitere Maßnahmen zur Sicherung der Prozess- und Ergebnisqualität.....	13
§ 15 Aufklärung der Patientinnen oder Patienten bzw. ihrer Erziehungsberechtigten .....	13
§ 16 wissensgenerierende Versorgung .....	14
§ 17 Folgen der Nichterfüllung von Qualitätsanforderungen.....	15
§ 19 Übergangsbestimmungen .....	16
§ 20 Jährliche ICD-10-GM- und OPS-Anpassung .....	16

## **A. Allgemeines**

### **§ 1 Rechtsgrundlage und Gegenstand des Beschlusses**

- (1) <sup>1</sup>Der Gemeinsame Bundesausschuss trifft diesen Beschluss als eine Maßnahme zur Qualitätssicherung auf der Grundlage von § 136a Absatz 5 Satz 1 SGB V. <sup>2</sup>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 Onasemnogene abeparvovec angewendet werden soll, festgelegt.
- (2) Ziele des Beschlusses sind die Gewährleistung einer qualitativ hochwertigen Versorgung sowie die Sicherstellung einer sachgerechten Anwendung des Arzneimittels im Interesse der Patientensicherheit.
- (3) <sup>1</sup>Die Spinale Muskelatrophie (SMA) im Sinne von Absatz 1 ist eine genetisch bedingte neuromuskuläre Erkrankung, bei der die Mutation in beiden Allelen des SMN1-Gens mit einem Verlust der Expression des SMN-Proteins einhergeht (G12.0, G12.1 nach ICD-10-GM-2020). <sup>2</sup>Onasemnogene abeparvovec ist eine rekombinante Adeno-assoziierte Virusvektor-basierte Gentherapie, die eine Kopie des Gens liefert, das für das menschliche SMN-Protein kodiert.
- (4) <sup>1</sup>Zolgensma ist indiziert zur Behandlung von:
  - Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder
  - Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens.

<sup>2</sup>Der vorliegende Beschluss orientiert sich mit den nachfolgenden Regelungen an der qualitätsgesicherten Anwendung von Onasemnogene abeparvovec bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern mit SMA. <sup>3</sup>Der G-BA geht davon aus, dass die Anwendung von Onasemnogene abeparvovec aufgrund der Angaben in der Fachinformation für Säuglinge, Kleinkinder und Kinder vorgesehen ist und deshalb die Anwendung bei Patienten und Patientinnen im Alter von 2 Jahren und älter oder mit einem Körpergewicht von über 13,5 kg einen seltenen Ausnahmefall darstellt, auch wenn das zugelassene Anwendungsgebiet nicht auf eine bestimmte Altersgruppe eingeschränkt ist. <sup>4</sup>Die folgenden Regelungen enthalten keine speziellen Regelungen für Jugendliche und Erwachsene, sind jedoch entsprechend anzuwenden mit der Maßgabe, dass die Hinweise aus der Fachinformation zu verbleibenden Unsicherheiten zum Nutzen-Risiko-Profil, insbesondere zu begrenzten Erfahrungen mit Patienten und Patientinnen im Alter von 2 Jahren und älter oder mit einem Körpergewicht von über 13,5 kg gesondert und nachvollziehbar abzuwägen sind.

### **§ 2 Allgemeine Bestimmungen**

- (1) <sup>1</sup>Adressaten der Richtlinie sind nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser sowie an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmende Leistungserbringer. <sup>2</sup>Krankenhäuser müssen die Anforderungen am Standort erfüllen, soweit nichts Anderes bestimmt wird. <sup>3</sup>Es wird die Definition von Krankenhausstandorten gemäß der Vereinbarung nach § 2a Absatz 1 Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) in Verbindung mit dem Standortverzeichnis gemäß § 293 Absatz 6 SGB V zugrunde gelegt.
- (2) <sup>1</sup>Sofern die Erfüllung von Anforderungen nach den folgenden Regelungen auch durch Kooperation zugelassen ist, sind schriftliche Kooperationsvereinbarungen zu schließen. <sup>2</sup>Der Leistungserbringer, der in die qualitätsgesicherte Anwendung von Onasemnogene

abeparvovec nach diesem Beschluss eingebunden ist, ist auch bei Einbindung von Kooperationspartnern für die jeweilige Erfüllung der Anforderungen nach diesem Beschluss verantwortlich. <sup>3</sup>Für jede kooperierende Einrichtung ist eine Ansprechpartnerin oder ein Ansprechpartner zu benennen.

- (3) <sup>1</sup>Die Facharztbezeichnungen richten sich nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch diejenigen Ärztinnen und Ärzte ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen. <sup>2</sup>Soweit nachfolgend nichts Spezielleres geregelt ist, sind Pflegefachkräfte alle Personen, denen die Erlaubnis zum Führen einer Berufsbezeichnung nach dem Krankenpflegegesetz, dem Altenpflegegesetz oder dem Pflegeberufegesetz erteilt wurde. <sup>3</sup>Bei Anforderungen an die Erfahrung des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals erfolgt bei Tätigkeiten in Teilzeit eine Umrechnung der entsprechenden Zeiten auf Vollzeitäquivalente.
- (4) <sup>1</sup>Sofern nichts Abweichendes bestimmt, bedeutet jederzeitige Verfügbarkeit im Sinne dieses Beschlusses eine Verfügbarkeit von 24 Stunden an 7 Tagen pro Woche. <sup>2</sup>Die jederzeitige Verfügbarkeit ist demnach grundsätzlich sichergestellt, wenn 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. <sup>3</sup>Werktägliche Dienstzeit umfasst die Wochentage von Montag bis Freitag mit Ausnahme der gesetzlichen Feiertage. <sup>4</sup>Rufbereitschaft im Sinne dieses Beschlusses bedeutet, dass eine Fachärztin oder ein Facharzt der Behandlungseinrichtung mit der entsprechenden Qualifikation nicht zwingend vor Ort anwesend sein muss, aber jeder Zeit erreichbar ist, sodass auf Abruf eine Verfügbarkeit innerhalb

Position 1	Position 2
kurzer Zeit	von maximal 30 Minuten

am Patienten gewährleistet werden kann. <sup>5</sup>Eine Schicht im Sinne dieses Beschlusses umfasst sowohl die Tagschicht als auch die Nachtschicht.

- (5) <sup>1</sup>Eine Station 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. <sup>2</sup>Auf einer Station werden Patientinnen und Patienten entweder in einem medizinischen Fachgebiet oder interdisziplinär in verschiedenen Fachgebieten behandelt.

## B. Anforderung vor der Anwendung von Onasemnogene Abeparvovec

Position 1	Position 2
	<p><b>§ 3 Personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche Personal</b></p> <p><sup>1</sup>Die Feststellung, dass bei Patienten und Patientinnen die Anwendungsvoraussetzungen für eine mit Onasemnogene Abeparvovec behandelbare SMA vorliegen, muss durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie erfolgen.</p> <p><sup>2</sup>Zur Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen muss die Behandlungseinrichtung im Sinne des Abschnitt B über Erfahrung in der Behandlung von</p>

	<p>Patienten und Patientinnen mit neuromuskulären Erkrankungen im Allgemeinen und in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie im Speziellen verfügen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen<sup>1</sup> und Expertise in deren Behandlung dokumentiert durch regelmäßige Behandlung innerhalb der letzten 5 Kalenderjahre sowie durch die Behandlung von 50 Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen innerhalb der letzten zwölf Monate</li> <li>• Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit SMA, dokumentiert durch die Behandlung von mind. 20 Fällen innerhalb von 3 Kalenderjahren mit dieser Diagnose: G12.0, G12.1, davon mindestens 5 Patientinnen und Patienten im Alter von weniger als 1 Lebensjahr.</li> </ul>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### § 4 Anforderungen an Diagnostik sowie Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen

(1) <sup>1</sup>Zur Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen müssen folgende Bedingungen durch entsprechende strukturelle Vorhaltungen erfüllt sein:

- Vorliegen einer molekulargenetischen Diagnostik bezüglich der Deletion oder Mutation des SMN1-Gens inklusive Bestimmung der SMN2-Gen-Kopienzahl für das Vorliegen einer SMA, die nicht länger als 12 Monate zurückliegen darf
- Vorliegen eines Tests auf AAV9-Antikörpern

Position 1	Position 2
	(Titer nicht über 1: 50)

- Prüfung und ggf. Anpassung des Impfplans
- Beratung über saisonale RSV – Prophylaxe
- Ausschluss von Kontraindikationen
- 

Position 1	Position 2
	Vorliegen einer standardisierten motorischen Funktionsdiagnostik gemäß den Empfehlungen zur „Verlaufsbeobachtung und Therapieevaluation bei spinaler Muskelatrophie“ der SMARtCARE Initiative <sup>2</sup> .

<sup>2</sup>Im Übrigen bleiben die einzuhaltenden Anforderungen der amtlichen Fachinformation

<sup>1</sup> Neuromuskuläre Erkrankungen umfassen die Erkrankungen von Motoneuronen, ihrer peripheren Nervenfasern, Störungen der Signalübertragung an der neuromuskulären Synapse sowie Erkrankungen der Muskeln selbst (Sieb JP und Schrank B, 2009).

<sup>2</sup> Zuletzt abgerufen online 20.07.2020 unter <https://www.smartcare.de/>

unberührt.

- (2) <sup>1</sup>Die molekulargenetische Diagnostik muss in Laboren durchgeführt werden, die die Anforderungen nach § 5 Absatz 1 Satz 2 Nummer 1 bis 4 GenDG erfüllen.

Position 1	Position 2
-	<sup>2</sup> Die Feststellung der SMN2-Genkopienzahl hat mittels MLPA <sup>3</sup> Analytik in Laboren, die mindestens 50 SMN1/ SMN2 Testungen pro Jahr durchführen, zu erfolgen. <sup>3</sup> Die Aufbereitung des genetischen Materials und die Durchführung der Tests sollen nach standardisierten Vorgaben (Standardprozeduren, SOPs) erfolgen, die die Verwendung von Kontroll-DNA, identischen Extraktionsmethoden von Kontroll- und Test – DNA und die Überprüfung des Ergebnisses in Referenzlaboren vorschreibt. <sup>4</sup> Die Anwendung von Standardprozeduren setzt voraus, dass die Testverfahren regelmäßigen externen Qualitätssicherungen in Form von internationalen Ringversuchen unterliegen.

- (3) Die Feststellung des AAV9 – Antiköpertiters hat mittels eines validierten Tests zu erfolgen.

(4)

Position 1	Position 2
-	<sup>1</sup> Die Durchführung der standardisierten motorischen Funktionstests gemäß Absatz 1 ist durch Physiotherapeutinnen/ Physiotherapeuten mit mindestens zweijähriger Erfahrung in der physiotherapeutischen Diagnostik und Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen sicherzustellen. <sup>2</sup> 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. <sup>3</sup> 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). <sup>4</sup> Die physiotherapeutische Kompetenz kann durch eigenes Personal oder nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 durch Kooperation vorgehalten werden. <sup>5</sup> Die physiotherapeutische Kompetenz ist in einem Umfang vorzuhalten, dass werktäglich eine physiotherapeutische Betreuung gewährleistet werden kann. <sup>6</sup> Diese ist in der Patientenakte zu dokumentieren.

Position 1	Position 2
------------	------------

<sup>3</sup> MLPA: Multiplex ligation-dependent probe amplification

	<p><b>§ 5 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation</b></p> <p><sup>1</sup>Die Behandlungseinrichtung im Sinne von Abschnitt B hat organisatorische Vorkehrungen zu treffen, dass Patientinnen und Patienten mit Überweisung aufgrund des Verdachtes auf eine SMA unverzüglich, spätestens innerhalb von drei Werktagen, vorstellig werden können.</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## C. Anforderungen zur Anwendung von Onasemnogene Abeparvovec

### § 6 Personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche Personal einschließlich apparativer Ausstattung

- (1) <sup>1</sup>Die für die Behandlung mit Onasemnogene Abeparvovec ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung müssen Fachärztinnen oder Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie sein.<sup>2</sup>Die ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung muss bezogen auf Vollzeitäquivalente über eine mindestens zweijährige einschlägige Berufserfahrung in einer Behandlungseinrichtung verfügen, welche die unter § 9 aufgeführten Anforderungen erfüllt.
- (2) <sup>1</sup>Während werktäglicher Dienstzeit muss die ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard in der Fachdisziplin für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie jederzeit verfügbar sein. <sup>2</sup>Außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist jeweils mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten.
- (3) <sup>1</sup>Für das ärztliche Personal nach Absatz 1 und 2 muss die Teilnahme an einer einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Onasemnogene Abeparvovec erfolgen und in diesem Zusammenhang ein Training im Umgang mit Gentherapien nachgewiesen sein. <sup>2</sup>Die Teilnahme an der einrichtungsinternen Schulung nach Satz 1 ist nachweislich zu dokumentieren.
- (4) <sup>1</sup>Ergänzend zu den Anforderungen nach Absatz 1 und 2 sind folgende Fachdisziplinen vorzuhalten:
  - pädiatrische Kardiologie
  - Laboratoriumsmedizin
  - pädiatrische Pneumologie

<sup>2</sup>Die Verfügbarkeit der Fachdisziplinen ist durch eigene Fachabteilungen des Krankenhauses oder nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 durch Kooperationen zu gewährleisten. <sup>3</sup>Sofern im Feststellungsbescheid keine entsprechenden Teilgebiete ausgewiesen werden, gelten solche Abteilungen als Fachabteilungen im Sinne des Beschlusses, die organisatorisch abgegrenzt sind, von Ärztinnen oder Ärzten eigenständig verantwortlich geleitet werden und über die apparativen und räumlichen Ausstattungen des jeweiligen Fachbereichs verfügen. <sup>4</sup>Soweit die Verfügbarkeit durch Kooperationen nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 sichergestellt wird, müssen die Leistungen am Ort der Behandlung mit Onasemnogene Abeparvovec erbringbar sein.

- (5) <sup>1</sup>Bei der Verlegung auf die Intensivstation muss 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 Onasemnogene Abeparvovec eingebunden ist und die Anforderungen nach Absatz 2 erfüllt. <sup>2</sup>Mit dieser Ärztin bzw. diesem Arzt ist das Behandlungskonzept auf der Intensivstation abzusprechen. <sup>3</sup>Die Durchführung der Visite nach Satz 1 sowie die Ergebnisse der Absprache nach Satz 2 sind in der Patientenakte nachweislich zu

dokumentieren.

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

- (1) Die für die Behandlung von Patienten und Patientinnen mit Onasemnogene Abeparvovec pflegerisch verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung müssen Pflegefachkräfte mit der Berufsbezeichnung Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger/in<sup>4</sup> sein.
- (2) Jede Schicht auf der Station, auf der die Behandlung von Patienten und Patientinnen mit Onasemnogene Abeparvovec erfolgt, wird durch eine/n Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger/in<sup>4</sup> geleitet.
- (3) Das einer Station zugeordnete Personal sowie seine Leitungsstruktur müssen sich den Organisations- und Dienstplänen der Behandlungseinrichtung entnehmen lassen.
- (4)

Position 1	Position 2
Die an der Behandlung beteiligten Physiotherapeutinnen oder Physiotherapeuten sollen über mindestens zweijährige Erfahrungen in der physiotherapeutischen Diagnostik und Behandlung von Patienten und Patientinnen mit neuromuskulären Erkrankungen verfügen.	<sup>1</sup> Für die Behandlung mit Onasemnogene Abeparvovec ist eine physiotherapeutische Betreuung durch besonders qualifiziertes Personal sicherzustellen. <sup>2</sup> § 4 Absatz 4 findet entsprechende Anwendung.

<sup>4</sup>Die physiotherapeutische Kompetenz kann durch eigenes Personal oder nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 durch Kooperation vorgehalten werden. <sup>3</sup>Die physiotherapeutische Kompetenz ist in einem Umfang vorzuhalten, dass werktäglich eine physiotherapeutische Behandlung gewährleistet ist: <sup>4</sup>Diese ist in der Patientenakte zu dokumentieren.

- (5) <sup>1</sup>Folgende weitere Leistungsbereiche bzw. folgendes Personal sollen verfügbar sein:
  - Psychosoziale Betreuung
  - Sozialdienst

<sup>2</sup>Die Verfügbarkeit der genannten Leistungsbereiche bzw. des Personals kann auch nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 durch Kooperationen gewährleistet werden. <sup>3</sup>Die Leistungen sollen in der Behandlungseinrichtung zusätzlich zu den Verfügbarkeiten im Bedarfsfall mindestens an einem Tag in der Woche angeboten werden.

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

- (1)

Position 1	Position 2
------------	------------

---

<sup>4</sup> Berufsbezeichnung nach KrPflG.

An jedem Werktag soll eine Teambesprechung stattfinden, an der Fachärztinnen oder Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie immer teilzunehmen haben.	An jedem Werktag soll eine Teambesprechung stattfinden, an der Fachärztinnen oder Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie sowie Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger/innen <sup>5</sup> und Physiotherapeutinnen oder Physiotherapeuten immer teilzunehmen haben.
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(2)

Position 1	Position 2
<sup>1</sup> Die anderen in § 6 Absatz 4 genannten Bereiche sowie Physiotherapeutinnen oder Physiotherapeuten sollen bei Bedarf hinzugezogen werden. <sup>2</sup> Bei jeder Teambesprechung sollte die Anwesenheit der Teilnehmenden protokolliert und in der jeweiligen Patientenakte der klinische Zustand und das abgesprochene Behandlungskonzept dokumentiert werden.	<sup>1</sup> Die anderen in § 6 Absatz 4 genannten Bereiche sollen bei Bedarf hinzugezogen werden. <sup>2</sup> Bei jeder Teambesprechung sollte die Anwesenheit der Teilnehmenden protokolliert und in der jeweiligen Patientenakte der klinische Zustand und das abgesprochene Behandlungskonzept dokumentiert werden.

## § 9 Anforderungen an die Erfahrung in der Behandlungseinrichtung

<sup>1</sup>Die Behandlungseinrichtung im Sinne des Abschnittes C, in der die Behandlung mit Onasemnogene Apeparvovec erfolgt, muss über folgende Erfahrung in der Behandlung von neuromuskulären Erkrankungen im Allgemeinen und in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie im Speziellen verfügen:

- Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und Expertise in deren Behandlung dokumentiert durch regelmäßige Behandlungen innerhalb der letzten 5 Jahre und durch die Behandlung von 50 Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen innerhalb der letzten zwölf Monate
- Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit SMA, dokumentiert durch die Behandlung von mind. 20 Fällen mit dieser Diagnose (G12.0, G12.1) innerhalb von 3 Jahren.
- 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 der Therapie begonnen haben.

<sup>5</sup> Berufsbezeichnung nach KrPflG.

<sup>2</sup>Abweichend von Satz 1 können Erfahrungswerte auch über die Meldung der Behandlung von Patientinnen und Patienten an das SMARtCARE-Register dokumentiert werden.

## § 10 Anforderungen an Therapieentscheidung

- (1) <sup>1</sup>Zur Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Onasemnogene Apeparvovec müssen die Anwendungsvoraussetzungen nach § 4 erfüllt sein.
- (2) <sup>1</sup>Die Entscheidung für die Therapie mit Onasemnogene Apeparvovec muss durch Fachärztinnen oder Fachärzten für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie, die die Anforderungen nach § 6 Abs. 1 Satz 2 erfüllen, und unter Einbindung der Befunde mindestens der folgenden Fachdisziplinen festgestellt werden:
- pädiatrische Kardiologie
  - pädiatrische Pneumologie

<sup>2</sup>Datum, eingebundene Fachärzte oder Fachärztinnen und Beratungsergebnis sind schriftlich in der Patientenakte zu dokumentieren. <sup>3</sup>Die Abwägungsentscheidung zur Therapieempfehlung für eine Behandlung mit Onasemnogene Apeparvovec ist unter Berücksichtigung der Anwendungsvoraussetzungen laut Zulassung, dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und der Einschätzung zum patientenindividuellen Nutzen der Therapie mit Onasemnogene Apeparvovec zu begründen und zu dokumentieren. <sup>4</sup>Dabei sind die Hinweise aus der Fachinformation insbesondere zu verbleibenden Unsicherheiten zum Nutzen bei Patienten mit intensiver Muskelschwäche und respiratorischer Insuffizienz, bei Patienten unter Dauerbeatmung und bei Patienten und Patientinnen, die nicht schlucken können sowie bei der Anwendung von Onasemnogen-Apeparvovec bei Frühgeborenen vor Erreichen des vollen Gestationsalters nachvollziehbar abzuwägen.

## § 11 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation

- (1) <sup>1</sup>Es müssen spezifische Standard Operating Procedures (SOP) für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von Komplikationen, den Umgang mit Komplikationen sowie für den Ablauf zur raschen und ungehinderten Verlegung des Patienten bzw. der Patientin auf die pädiatrische Intensivstation (Entscheidungsbefugnis, beteiligte Personen u.a.) vorhanden sein, eingehalten und vorgelegt werden.
- (2)

Position 1	Position 2
<sup>1</sup> Am Standort, an dem die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Onasemnogene Apeparvovec stattfindet, befindet sich eine Station für die pädiatrische Intensivmedizin, die altersgerechte Beatmungsmöglichkeiten vorhält.	<sup>1</sup> Bei Behandlung von Patienten und Patientinnen befindet sich in demselben räumlichen Gebäudekomplex zu den Räumlichkeiten der Behandlung mit Onasemnogene Apeparvovec eine Station für die pädiatrische Intensivmedizin, die altersgerechte Beatmungsmöglichkeiten vorhält.

- (3) <sup>1</sup>Die Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (KRINKO) „Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten“ in der Fassung vom 20. März 2010 ist einzuhalten. <sup>2</sup>Insoweit sind die auf dieser Basis erstellten innerbetrieblichen Verfahrensweisen für die organisatorischen und personellen Voraussetzungen einer effektiven Infektionsprävention nach § 23 Absätze 3 und 5 Infektionsschutzgesetz (IfSG) nachzuweisen.
- (4) Die Anforderungen an die Abwasser- und Abfallbehandlung von gentechnisch veränderten Organismen nach § 13 Gentechnik-Sicherheitsverordnung (GenTSV) sind einzuhalten-
- (5) <sup>1</sup>Die Behandlungseinrichtung im Sinne des Abschnitt C hält entsprechende Ressourcen vor, damit sich neu diagnostizierte Patienten mit Spinaler Muskelatrophie Typ 1 innerhalb von drei Werktagen nach Kontaktaufnahme vorstellen können. <sup>2</sup>Hierzu kann die Behandlungseinrichtung im Sinne des Abschnitt C mit weiteren Behandlungseinrichtungen kooperieren, die die Anforderungen nach den §§ 6 bis 11 sowie des Abschnitt E erfüllen, um eine Verweisung vornehmen zu können.
- (6) <sup>1</sup>Es müssen spezifische SOP für die Übergänge zwischen Vorbereitung der Behandlung und Nachsorge zu der Onasemnogene Abeparvovec - Therapie vorhanden sein, eingehalten und vorgelegt werden. <sup>2</sup>Die SOP beinhalten insbesondere:
- Vorgaben zur engen Kooperation in der Vorbereitung der Behandlung und in der Nachsorge mit den vor- und nachbehandelnden Krankenhäusern sowie ambulant tätigen Ärztinnen und Ärzten,
  - Regelungen zu regelmäßigen Informationspflichten der nach Abschluss der Onasemnogene Abeparvovec - Therapie in die weitere Behandlung einbezogenen Krankenhäuser sowie ambulant tätigen Ärztinnen und Ärzte,
  - sowie die Verpflichtung zur Erstellung eines patientenbezogenen Nachsorgeplans, der alle notwendigen Aspekte der Betreuung der Patientin oder des Patienten im Anschluss an die Onasemnogene Abeparvovec - Therapie berücksichtigt, und zur Übermittlung des Nachsorgeplans an die nachbehandelnden Krankenhäuser sowie ambulant tätigen Ärztinnen und Ärzte oder Einrichtungen.

<sup>4</sup>Die Vorgaben nach § 39 Absatz 1a SGB V zum Entlassmanagement zur Unterstützung einer sektorenübergreifenden Versorgung der Versicherten beim Übergang in die Versorgung nach der Krankenhausbehandlung bleiben davon unberührt.

## **D. Anforderungen nach der Anwendung von Onasemnogene Abeparvovec**

### **§ 12 Anforderungen an die Nachsorge**

- (1) Nach der Entlassung aus der Behandlungseinrichtung im Sinne von Abschnitt C, die die Onasemnogene Abeparvovec-Therapie erbracht hat, findet eine ambulante Nachsorge der Therapie mit Onasemnogene Abeparvovec nach Maßgabe der folgenden Regelungen unter Berücksichtigung des Nachsorgeplans nach § 11 Absatz 6 statt.
- (2) Ärztinnen und Ärzte sollen bei der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit SMA, welche mit Onasemnogene Abeparvovec behandelt wurden, die Angaben zum Datum der Behandlung sowie die Kontaktdaten der Behandlungseinrichtung im Sinne von Abschnitt C, an dem die Therapie mit Onasemnogene Abeparvovec stattgefunden hat, in der Patientenakte dokumentieren.

(3) <sup>1</sup>Die Nachsorge der Therapie mit Onasemnogene Apeparvovec ist bis mindestens fünf Jahre nach Maßgabe der personellen, fachlichen und strukturellen Anforderungen gemäß § 13 und § 14 zu gewährleisten. <sup>2</sup>Die 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 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) sowie
- ab dem 1. Jahr: alle vier Monate.
- 

Position 1	Position 2
	ab dem 5. Jahr: zweimal pro Jahr

<sup>3</sup>Diese sind in der Patientenakte zu dokumentieren.

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

(1) Die Nachsorge der Therapie mit Onasemnogene Apeparvovec gemäß § 12 darf

Position 1	Position 2
bis zu einem Jahr	bis 4 Wochen

nach der Therapie mit Onasemnogene Apeparvovec nur in bzw. an einer Behandlungseinrichtung im Sinne des Abschnitt C angeschlossenen oder mit dieser kooperierenden ambulanten Einrichtung oder Hochschulambulanz erfolgen

Position 1	Position 2
<p><sup>2</sup>Diese muss Erfahrung in der Behandlung von Patienten und Patientinnen mit neuromuskulären Erkrankungen im Allgemeinen und in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie im Speziellen verfügt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und Expertise in deren Behandlung dokumentiert durch regelmäßige Behandlung innerhalb der letzten 5 Kalenderjahre sowie durch die Behandlung von 50 Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen innerhalb der letzten zwölf Monate</li> <li>• Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit SMA, dokumentiert durch die Behandlung von mind. 20 Fällen innerhalb von 3 Kalenderjahren mit dieser Diagnose:</li> </ul>	,welche die Anforderung nach § 3 erfüllt.

G12.0, G12.1, davon mindestens 5 Patientinnen und Patienten im Alter von weniger als 1 Lebensjahr	
---------------------------------------------------------------------------------------------------	--

(2)

Position 1	Position 2
<sup>1</sup> Die Nachsorge der Therapie mit Onasemnogene Abeparvovec gemäß § 12 darf ab einem Jahr nach der Entlassung aus der Behandlungseinrichtung im Sinne von Abschnitt C nur durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie erfolgen.	<sup>1</sup> Für die Nachsorge der Therapie mit Onasemnogene Abeparvovec ab 4 Wochen in einer Behandlungseinrichtung im Sinne des Abschnitt D gelten die Anforderungen gemäß § 3 entsprechend.

#### § 14 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation

- (1) <sup>1</sup>Der nachsorgende Leistungserbringer soll durch organisatorische Vorkehrungen die interdisziplinäre Betreuung der Patientin oder des Patienten durch Zusammenarbeit mit beispielsweise Sozialdiensten, Hilfsmittelberater/innen, Ernährungsberater/innen, Orthopäden unterstützen.

Position 1	Position 2
	<sup>2</sup> Insbesondere ist bei Patienten und Patientinnen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr eine unterbrechungslose Weiterführung der Betreuung der Patienten und Patientinnen im Erwachsenenalter bei einer Fachärztin oder einem Facharzt für Neurologie zu koordinieren.

- (2) <sup>1</sup>Das ärztliche Personal für die Nachsorge der Therapie mit Onasemnogene Abeparvovec muss sich über das fachliche Informationsmaterial für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Onasemnogene Abeparvovec informiert und dieses zur Kenntnis genommen haben.

Position 1	Position 2
	<sup>2</sup> Die Erfüllung der Anforderung nach Satz 1 ist nachweislich zu dokumentieren.

#### E. Weitere Maßnahmen zur Sicherung der Prozess- und Ergebnisqualität

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

- (1) Die Aufklärung der Patientinnen oder Patienten bzw. ihrer Erziehungsberechtigten muss vor Anwendung von Onasemnogene Abeparvovec erfolgen.
- (2) <sup>1</sup>Die Aufklärung soll insbesondere folgende Aspekte umfassen:
- das Krankheitsbild SMA,
  - mögliche verfügbare therapeutische Alternativen, im Hinblick auf die Auswahl der Behandlungsoptionen, deren möglichen Nutzen und Risiken und den zeitlichen Ablauf der geplanten Untersuchungen,
  - die Überprüfung des Impfstatus,

- über die Möglichkeiten eines Einschlusses in das SMARtCARE-Register,
- sowie ggf. über den weiteren Ablauf der Behandlung und den Nachsorgeprozess mit der Notwendigkeit, dass eine engmaschige, wöchentliche bzw. zweiwöchentliche Kontrolle für mindestens 12 Wochen nach der Infusion von Onasemnogene Abeparvovec erforderlich ist, aufgeklärt werden.

<sup>2</sup>Die Aufklärung ist jeweils in der Patientenakte zu dokumentieren.

## § 16 wissensgenerierende Versorgung

Position 1	Position 2
-	(1) <sup>1</sup> Die Leistungserbringung in allen Phasen der Behandlung (siehe Abschnitte B bis D) soll Ärztinnen und Ärzten sowie dem nicht-ärztlichen Personal die Teilnahme an einrichtungsübergreifenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung und wissensgenerierenden Versorgung (insbesondere Registern, Qualitätszirkel und Analyse von Qualitätsindikatoren) national und international ermöglichen. <sup>2</sup> Die Teilnahmen sind nachweisbar zu dokumentieren.
(2)	<sup>1</sup> Alle an der Betreuung von mit Onasemnogene Abeparvovec behandelten SMA-Patientinnen und Patienten beteiligten Behandlungseinrichtungen nach den Abschnitten B /C bis D müssen die personellen und strukturellen Voraussetzungen für den Anschluss an das SMARtCARE-Register und ggf. andere erforderliche Dokumentationssysteme für die zeitnahe Dokumentation vorhalten.
<sup>2</sup> Insbesondere ist bis mindestens fünf Jahre nach der Onasemnogene Abeparvovec-Therapie in regelmäßigen Abständen gemäß den SMARtCare-Empfehlungen zu dokumentieren. <sup>3</sup> Sofern der Leistungserbringer selbst nicht die Voraussetzungen für einen Anschluss an die Registermodule nach Absatz 2 erfüllt, ist für die Dokumentation in eine geeignete Behandlungseinrichtung zur Dokumentation zu überweisen.	<sup>2</sup> Insbesondere ist bis mindestens fünf Jahre nach der Onasemnogene Abeparvovec-Therapie in regelmäßigen Abständen gemäß den SMARtCare-Empfehlungen folgendes zu dokumentieren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vortherapien</li> <li>• Nebenwirkungen</li> <li>• motorische Funktion (durch standardisierte Tests z.B. CHOP-INTEND, HFMSE, RULM, 6MWT)</li> <li>• respiratorische Funktion, Schluckfunktion, Sprachentwicklung</li> <li>• Folgetherapien</li> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul> <sup>3</sup> Ist abweichend von den Sätzen 1 und 2 ein Anschluss an das SMARtCARE-Register unmöglich, ist für die Dokumentation in eine geeignete Behandlungseinrichtung, die die Anforderungen dieses Beschlusses erfüllt, zu überweisen.
	(3) <sup>1</sup> Für die Durchführung der standardisierten motorischen Funktionstests nach Absatz 2 gilt §4 Absatz 4 entsprechend.

- (4) <sup>1</sup>Sofern in Studienregistern gelistete klinische Studien mit versorgungsrelevanten Fragestellungen, welche insbesondere geeignet sind, die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit SMA klinisch weiterzuentwickeln und unter Beteiligung von deutschen Behandlungseinrichtungen durchgeführt werden, sollte den Patientinnen und Patienten die Teilnahme an diesen Studien empfohlen werden. <sup>2</sup>Falls die Behandlungseinrichtung selbst nicht, wohl aber andere Behandlungseinrichtungen in Deutschland an einer entsprechenden Studie teilnehmen, sollte die Patientin oder der Patient über die Möglichkeit der Studienteilnahme an einer anderen Behandlungseinrichtung aufgeklärt werden. <sup>3</sup>Die Information der Patientinnen und Patienten ist in der Patientenakte zu dokumentieren.

## § 17 Folgen der Nichterfüllung von Qualitätsanforderungen

- (1) Onasemnogene Abeparvovec darf nicht von Leistungserbringern angewendet werden, die die Mindestanforderungen nach den §§ 4, 6 - 11 sowie §§ 15 - 16 nicht erfüllen.
- (2)

Position 1	Position 2
<sup>1</sup> Die Nachsorge der Therapie mit Onasemnogene Abeparvovec von Patientinnen und Patienten im Zusammenhang mit der Anwendung von Onasemnogene Abeparvovec darf nicht durch Leistungserbringer erfolgen, die die Mindestanforderungen nach den §§ 12 - 14 sowie §§ 16 nicht erfüllen.	<sup>1</sup> Die Vor- und Nachsorge der Therapie mit Onasemnogene Abeparvovec von Patientinnen und Patienten im Zusammenhang mit der Anwendung von Onasemnogene Abeparvovec darf nicht durch Leistungserbringer erfolgen, die die Mindestanforderungen nach den §§ 3 - 5 oder §§ 12 - 14 sowie §§ 15 - 16 nicht erfüllen.
-	(3) Die Kontrolle der Einhaltung der die zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassenen oder ermächtigten Leistungserbringer im Rahmen der die Vor- und Nachsorge betreffenden Mindestanforderungen nach §§ 3 – 5, 12 – 14 sowie §§ 15 – 16 erfolgt durch die zuständige Kassenärztliche Vereinigung.
-	(4) Der Medizinischen Dienst (MD) führt auf der Grundlage der MD-Qualitätskontroll-Richtlinie (MD-QK-RL) Kontrollen zur Einhaltung der Mindestanforderungen nach § 4, §§ 6- 11 sowie §§ 15 - 16 in den nach § 108 SGB V zugelassenen Krankenhäusern durch. Stellen zur Feststellung der Nichteinhaltung von Qualitätsanforderungen sowie zur Festlegung und Durchsetzung der Folgen der Nichteinhaltung nach der Qualitätsförderungs- und Durchsetzungsrichtlinie (QFD-RL) sind die Krankenkassen.

## § 18 Übergangsbestimmungen

- (1) Leistungserbringer bzw. Behandlungseinrichtungen, die bereits vor dem [Tag des Inkrafttretens] Onasemnogene Apeparvovec bei SMA angewandt oder die Versorgung in Form der Vor- und Nachsorge der Therapie mit Onasemnogene Apeparvovec von Patientinnen und Patienten im Zusammenhang mit der Therapie mit Onasemnogene Apeparvovec übernommen haben, müssen die geforderten Nachweise nach den Abschnitten B/C - E bis zu

Position 1	Position 2
6 Monate	6 Wochen

nach Inkrafttreten des Beschlusses erbringen.

- (2) Kann die Behandlungseinrichtung gegenüber dem Medizinischen Dienst bzw. den nach § 18 zuständigen Stellen nachweisen, dass die Fallzahlen der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen oder mit SMA erst zu einem späteren Zeitpunkt dokumentiert werden konnten und damit ein Zeitraum zur Grundlage der Beurteilung der Erfahrung gemacht werden würde, der weniger als drei bzw. fünf volle Kalenderjahre umfasst, kann auch das laufende Kalenderjahr anteilig einbezogen werden, um auf einen Gesamtzeitraum zu kommen, der drei bzw. fünf volle Jahre im Sinne der §§ 3] und 9 umfasst.

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

Der Unterausschuss Arzneimittel nimmt die durch die jährliche Aktualisierung der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10-GM) und des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erforderlichen ICD-10-GM- und OPS-Anpassungen in § 1, § 6 und § 13 vor, soweit gemäß 1. Kapitel § 4 Absatz 2 Satz 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses der Kerngehalt der Richtlinie nicht berührt wird.

## II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom [Tag des Beschlusses] in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 11. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



# Tragende Gründe

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

Vom 11. August 2020

## **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>2</b>
<b>3. Verfahrensablauf.....</b>	<b>28</b>

## 1. Rechtsgrundlage

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

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

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

### Maßnahmen der Qualitätssicherung zur Anwendung von Onasemnogene Apeparvovec:

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

Die Qualitätsanforderungen basieren auf der derzeit bestverfügbaren Evidenz zur Anwendung von Onasemnogene Apeparvovec bei spinaler Muskelatrophie, insbesondere Empfehlungen von sachverständigen Organisationen und Experteneinschätzungen der medizinischen Wissenschaft und Praxis. Maßgeblich liegen Empfehlungen in Form von Handlungsempfehlungen zur Gentherapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Apeparvovec als Konsensuspapier der deutschen Vertretung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) und der deutschen Behandlungszentren unter Mitwirkung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e.V. in Deutschland in der Version vom 11.05.2020<sup>1</sup> sowie als europäisches ad hoc Konsensuspapier<sup>2</sup> zugrunde. Des Weiteren wurden

---

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

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

die Anforderungen der Fachinformation und die Informationen aus dem Zulassungsprozess (European public assessment report, Risk management plan<sup>3</sup>) sowie Anforderungen aus der Richtlinie nach § 116b SGB V/ Anlage 2 (Neuromuskuläre Erkrankungen) vom 26.08.2009 berücksichtigt.

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

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

Zu den Regelungen im Einzelnen:

**Zu Abschnitt A - Allgemeines:**

**Zu § 1 Rechtsgrundlage und Gegenstand des Beschlusses:**

Zu Absatz 1 bis 3:

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

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

---

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

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

#### Zu Absatz 4:

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

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

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

## **Zu § 2 Allgemeine Bestimmungen**

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

#### Zu Absatz 1:

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

#### Zu Absatz 2:

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

#### Zu Absatz 3:

Die Patientenbehandlung wird durch Fachärztinnen und Fachärzte mit abgeschlossener

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

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

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

Zu Absatz 4:

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

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

Zu Absatz 5:

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

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

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

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

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

#### Fallzahl SMA – Patientinnen und Patienten

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

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

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

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

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

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

Stand 5/2020(Io)



Abb. 1 aus DGM-Gütesiegel für Neuromuskuläre Zentren (NMZ)<sup>4</sup>

#### **Zu § 4 Anforderungen an Diagnostik sowie Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen**

##### Zu Absatz 1:

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

Onasemnogene Apeparvovec ist indiziert zur Behandlung von:

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

Neben der zwingenden Voraussetzung der Bestimmung der SMN1-Gen-Mutation, ist laut Zulassung für Zolgensma hingegen nur für einen Teil des Anwendungsgebietes zusätzlich die Genkopienzahl des SMN2-Gens zu bestimmen. Da die Genkopienzahl des SMN2-Gens jedoch auch relevante Anhaltspunkte über die Prognose mit Blick auf die Therapieentscheidung zu in Betracht kommenden Therapiealternativen der Patientinnen und Patienten liefert<sup>5</sup>, wird die umfassende molekulargenetische Diagnostik inklusive der Analyse der SMN2-Genkopienzahl vorliegend als eine Qualitätsanforderung definiert. Zur qualitätsgesicherten Anwendung von Onasemnogene Apeparvovec zählt die adäquate Beurteilung der für die Patientinnen und Patienten in Frage kommenden Therapiealternativen, welche maßgeblich auf einer qualitativ hochwertigen und validen Beurteilung der SMN1-Genmutation und der SMN2-Gen-Kopienzahl fußt.

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

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

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

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

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Children's Hospital of Philadelphia Infant *Test of Neuromuscular Disorders*

	Patienten allein oder in Kombination durchgeführt werden. Es soll sich an den Empfehlungen der SMARtCARE – Initiative <sup>7</sup> orientiert werden, damit einrichtungsübergreifend vergleichbare Kriterien angewendet werden.
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Zu Absatz 2:

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

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

Zu Absatz 3:

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

Zu Absatz 4:

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

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

<sup>8</sup> 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

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

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

Position 1	Position 2
-	<p><b>Zu § 5 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation:</b></p> <p>Mit der in § 5 genannten Anforderungen zur Vorhaltung von Aufnahmekapazitäten wird sichergestellt, dass bei Verdachtsdiagnose eine nähere Abklärung zeitnah erfolgen kann. Dies ist notwendig, da die SMA mit einem fortschreitenden Untergang von motorischen Nervenzellen und damit unmittelbar mit einem Abbau der Muskulatur verbunden ist<sup>10</sup>. Je nach Schwere der Erkrankung kann eine Verzögerung der Therapie zu einem irreversiblen Verlust an motorischen Funktionen führen. Die Behandlungszentren sollen Kapazitäten vorhalten, die es ermöglichen, bei Überweisung einer Patientin/ eines Patienten von anderen Ärztinnen und Ärzten, eine Vorstellung innerhalb von 3 Werktagen anbieten zu können. Die Terminvergabe für Patientinnen und Patienten, die nicht aufgrund einer Überweisung um Vorstellung in dem Behandlungszentrum bitten, bleiben von den Regelungen unberührt.</p>

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

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

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

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

### Zu Absatz 1:

Es werden Strukturanforderungen im Hinblick auf personelle und fachliche Anforderungen an die ärztliche für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Onasemnogene-Abeparvovec verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung geregelt. Die Versorgung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit SMA setzt den Facharztstandard der Fachdisziplin für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie voraus. Diese Fachärztinnen und Fachärzte qualifizieren sich aufgrund der Inhalte der Spezialisierung gemäß (Muster-)Weiterbildungsordnung<sup>11</sup> für die Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit SMA. Darüber hinaus sind im Kontext der hochvulnerablen Patientengruppe und der besonderen Folgenabschätzung einer medikamentösen Therapie mit Onasemnogene-Abeparvovec für den Krankheitsverlauf umfangreiche Kenntnisse und Erfahrungen in der Behandlung und Diagnostik von Patientinnen und Patienten mit SMA und neuromuskulären Erkrankungen notwendig. Vor diesem Hintergrund wird es als erforderlich angesehen, dass die ärztliche Leitung und ihre Stellvertretung eine bezogen auf Vollzeitäquivalente mindestens zweijährige einschlägige Berufserfahrung in einer Behandlungseinrichtung verfügt, die die unter § 9 genannten Vorgaben erfüllt. Der Begriff einschlägig soll sicherstellen, dass die Berufserfahrung im Zusammenhang mit der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen in einer entsprechenden Behandlungseinrichtung gesammelt wurde. Der Begriff der ärztlich verantwortlichen Leitung und deren Stellvertretung stellt dabei auf die ärztliche verantwortliche Leitung zur Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Therapie mit Onasemnogene Abeparvovec ab, unabhängig davon auf welcher Station sich die Patientin oder der Patient befindet. Die Verantwortlichkeit von Leitung und Stellvertretung lässt sich anhand der Entscheidungsbefugnisse, auch auf Grundlage von Organisations- und Dienstplänen der Behandlungseinrichtung, abbilden.

### Zu Absatz 2:

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

### Zu Absatz 3:

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

---

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

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

#### Zu Absatz 4:

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

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

#### Zu Absatz 5:

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

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

#### Zu Absatz 1:

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

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

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

Zu Absatz 2:

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

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

Zu Absatz 3:

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

Zu Absatz 4:

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

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

Zu Absatz 5:

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

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

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

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

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

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

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

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

### Zu § 9 Anforderungen an die Erfahrung in der Behandlungseinrichtung:

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

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

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

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

#### Fallzahl SMA

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

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

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

#### Erfahrung in medikamentöser Therapie

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

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

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

deren Behandlungsoptionen in der klinischen Praxis, auch vor dem Hintergrund des heterogenen Symptombildes, zu erlangen, ist eine Mindestanzahl an behandelten Patientinnen und Patienten mit SMA erforderlich um eine adäquate Beratung und Behandlung für Patientinnen und Patienten mit SMA sicherzustellen.

Durch die festgelegte Mindestmenge wird die Kompetenz in den Behandlungszentren gebündelt und schließt somit eine Gelegenheitsversorgung unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung und der Komplexität des Erkrankungsbildes aus.

Die vorliegende Festsetzung der Mindestmengen über 3 Kalenderjahre vor Behandlungsbeginn gerechnet erlaubt zufällige Schwankung aus personellen oder organisatorischen Aspekten auszugleichen und verhindert zusätzlich, dass eine Behandlungseinrichtung durch eine medizinisch nicht begründete Mengenausweitung die Schwelle kurzfristig erreichen kann. Zudem sind in § 19 Absatz 2 Übergangsbestimmungen vorgesehen, die auch eine unterjährige Anrechnung ermöglichen.

**Zu §10 Anforderungen an Therapieentscheidung:**

Zu Absatz 1:

Es ist sicherzustellen, dass alle Anwendungsvoraussetzungen vorliegen.

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

Zu Absatz 2:

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

**Zu § 11 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation:**

Zu Absatz 1:

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

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

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

Zu Absatz 2:

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

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

#### Zu Absatz 3:

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

#### Zu Absatz 4:

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

#### Zu Absatz 5:

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

#### Zu Absatz 6:

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

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

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

**Zu § 12 Anforderungen an die Nachsorge:**

Zu Absatz 1 und 2:

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

Zu Absatz 3:

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

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

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

Zu Absatz 1:

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

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

Zu Absatz 2:

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

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

#### **Zu § 14 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation:**

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

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

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

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

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

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

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

##### **Zu § 16 wissensgenerierende Versorgung:**

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

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

Zu Absatz 1 bis 3:

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

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

**Zu Absatz 4:**

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

**Zu § 17 Folgen der Nichterfüllung von Qualitätsanforderungen**

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

**Zu Absatz 1:**

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

**Zu Absatz 2:**

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

**Zu Absatz 3 und 4**

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

**Zu § 18 Übergangsbestimmungen**

**Zu Absatz 1:**

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

### Zu Absatz 2:

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

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

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

### **3. Verfahrensablauf**

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

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

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

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

### Zeitlicher Beratungsverlauf:

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

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

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

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

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

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

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

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

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

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

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 11. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die  
Stellungnahmeberechtigte  
nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

Vorab per E-Mail

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
Arzneimittel

**Besuchsadresse:**  
Gutenbergstr. 13  
10587 Berlin

**Ansprechpartner:**  
Abteilung Arzneimittel

**Telefon:**  
030 275838210

**Telefax:**  
030 275838205

**E-Mail:**  
arzneimittel@g-ba.de

**Internet:**  
www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**  
Beh/jg

**Datum:**  
10. September 2020

### **Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zu einem Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V bei der Anwendung von Onasemnogene abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie**

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge bezüglich des **Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) bei der Anwendung von Onasemnogene abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie:**

**- Onasemnogene abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 22. September 2020  
um 10.00 Uhr  
beim Gemeinsamen Bundesausschusses  
als eMeeting**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **15. September 2020** per E-Mail (arzneimittel@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. PowerPoint-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Die Einwahldaten erhalten Sie rechtzeitig vor der Sitzung per E-Mail.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Frau Dr. Antje Behring  
Postfach 12 06 06  
10596 Berlin

Per E-Mail an: [antje.behring@g-ba.de](mailto:antje.behring@g-ba.de)  
[arzneimittel@g-ba.de](mailto:arzneimittel@g-ba.de)

## Der Präsident

Ansprechpartner/in: Bettina Ziegele  
Telefon: +49 (0) 6103 77-1012  
Fax: +49 (0) 6103 77-123  
E-Mail: Bettina.Ziegele@pei.de  
De-Mail: pei@pei.de-mail.de

Unser Zeichen: N2.06.01.16/0001#0001

19.11.2020

### **Benehmensherstellung zu Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec**

**E-Mail vom: 12.11.2020 Aktenzeichen: YvS**

Sehr geehrte Frau Dr. Behring,

unter Bezugnahme auf Ihre o.g. E-Mail bestätigen wir Ihnen hiermit fristgerecht die Herstellung des Benehmens mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zu Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec nach § 136a Abs.5 SGB V auf Grundlage der uns mit gleicher E-Mail zugesandten Entwürfe zu Beschluss und Tragenden Gründen sowie der im Nachgang dazu erfolgten Mitteilungen über Anpassungen der Entwürfe.

Das PEI bedankt sich für die Beteiligung an den Sitzungen der AG EGL 136a im Rahmen der Benehmensherstellung und sieht der für die Plenumsitzung am 20.11.2020 geplanten Beschlussfassung entgegen.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. K. Cichutek



**Verlaufsprotokoll Expertengespräch Kandidatenauswahl zu qualitätssichernden  
Maßnahmen gemäß § 135a Absatz 5 SGB V für**

Onasemnogen abeparvovec (Zolgensma)  
zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie

Gespräch mit klinischen Experten am 03.02.2020 zwischen  
AG EGL §136a  
und

Prof. Dr. Ulrike Schara, UK Essen (AWMF) (per TC)  
Prof. Dr. Janbernd Kirschner, UK Bonn (AWMF) (per TC)  
Prof. Dr. Thomas Meyer, Charité Berlin (AWMF) (vor Ort)  
Prof. Dr. Wolfgang Rascher, UK Erlangen (AkdÄ) (per TC)

---

Ausführungen der Fachexperten

Allgemeines zur SMA:

- Betroffen sind Säuglinge und besonders in frühen Jahren Kleinkinder
- pneumologische Betreuung, Sondenernährung u.a. als symptomatische Behandlung
- je früher die einsetzende Therapie, desto besser ist der Behandlungserfolg
- multidisziplinäre Versorgung und enger Austausch bei den Spezialisten untereinander erforderlich zur Entscheidungsfindung, welches Medikament bzw. ggf. welche Kombinationstherapie für welche Patientengruppe richtig ist,

Zur Diagnosestellung:

- da die Differentialdiagnose sehr breit ist, ist die Diagnosestellung komplex. Jedoch ist im Vergleich dazu die daran anschließende genetische Diagnose relativ einfach
- im Rahmen der Diagnosestellung sind koordinierte, definierte, zeitliche Abläufe notwendig, um möglichst früh mit der gezielten Therapie zu starten.
  - i.d.R. beginnen niedergelassene Ärzte direkt mit einer *[symptomatischen]* Behandlung → diese Kinder entwickeln sich weniger gut, als wenn eine frühzeitige gezielte Therapie unmittelbar nach gesicherter Diagnosestellung erfolgt wäre
- Eine Verdachtsdiagnose kann von jedem Arzt gestellt werden. Bei der klinischen Diagnose sind hingegen erfahrene Ärzte besser geschult
  - die gesicherte Diagnose gelingt in Expertenhand schneller
- eine gesicherte Diagnose kann aufgrund der herrschenden Vergütungsorganisation (DRG-Regelungen) deutlich verzögert werden (6-8 Tage oder Wochen andauern)
- molekulargenetische Diagnosestellung u.a. über die Bestimmung der SMLII-Kopien (MLPA-Ansatz)
  - bis zu 3 Kopien sofortige-Behandlung, bei 4 Kopien oder mehr abwarten
- Bei gesicherter Diagnose wird i.d.R. eine sofortige Behandlung mit Nusinersen empfohlen

Zu den Entscheidungskriterien bezüglich der Art der Therapieempfehlung (Zolgensma® vs. Nusinersen)

- Die Gentherapie (Zolgensma®) beinhaltet spezielle Vorbereitungen die bei der Indikationsstellung besonders zu berücksichtigen sind:
  - Antikörperbestimmung, Troponin-Bestimmung, mögliche Wechselwirkungen, u.a. im Rahmen einer möglichen Kardiotoxizität

- Im Vergleich dazu birgt die Gabe von Nusinersen mit der Lumbalpunktion andere Anforderungen
- vor der Therapieentscheidung ist eine ausführliche Aufklärung mit den Eltern über die Wirkungsweise nötig
  - Gentherapie wirkt langfristig und ist mit potenziellen Nebenwirkungen bzw. Toxizität verbunden
  - Ein Stoppen bzw. Rückgängigmachen der Gentherapie ist nicht möglich
- Therapieentscheidung soll unter enger Abstimmung mit den behandelnden Ärzten der verschiedenen Fachrichtungen getroffen werden → Multidisziplinarität
- für eine umfassende Bewertung oder abschließende Therapieempfehlung der Gentherapie fehlen die notwendigen Erkenntnisse. Es liegen keine Daten zur langfristigen Sicherheit vor → Gentherapie als lernendes System begreifen

Wie soll die Sicherheit der Gentherapie definiert werden?

- Das Sicherheitsprofil und die Wirksamkeit der Gentherapie kann nur in einem langen Zeitraum objektiv beurteilt werden
- Hydrozephalus wurde bereits als potenzielle Nebenwirkung von Zolgensma® festgestellt, wenn auch nur selten
- Da Viren ins Genom integriert werden können, ist ein Risiko für Krebsentstehung durchaus vorhanden. Ein mögliches Krebsrisiko wäre erst ab 10 bis 20 Jahre beurteilbar
  - Das Mutagenese-Risiko ist bei Adenoviren geringer im Vergleich zu Lentiviren. Zwar sind Adenoviren im Gegensatz zu Lentiviren nicht integrierende Viren, aber im Tiermodell ist ein Risiko für Malignität bei Adenoviren gegeben.
- Bei jedem Patienten mit einer Gentherapie muss sorgfältig dokumentiert werden, welche medikamentösen Maßnahmen er auch noch bekommt, um mögliche Wirkungen und Nebenwirkungen zuordnen zu können

Welche Zentren sollen mit der Therapie betraut werden?

- Mindestanzahl an betreuten SMA-Patienten in bestimmten Altersgruppen festlegen
  - Zentrum, das 15 - 20 Patienten über ein Jahr betreut ist in Ordnung. Pro Jahr können 30 – 40 in Frage kommen, die auf zwei Zentren verteilt werden. Derzeit werden in einem Zentrum 9 Patienten mit Nusinersen behandelt.
  - Es wird auf die bekannte Gefahr hingewiesen, dass eine Festlegung einer Mindestanzahl dazu führen könnte, dass Patienten behandelt werden, ohne dass dies zwingend indiziert wäre, nur um die Mindestanzahl zu erfüllen
  - Die Festlegung der Mindestanzahl zur Überprüfung der Qualitätssicherung könnte sich nur auf die allgemeine Betreuung von Patienten, unabhängig von der Gabe der Therapie, beziehen
  - Zur Sinnhaftigkeit der Zahl sollte bspw. ein 3-Jahreszeitraum berücksichtigt werden, in dem Patienten durchgehend betreut werden
  - Zahlverzerrungen durch mögliches Wechseln des Arztes bzw. Zentrum sollten berücksichtigt werden
  - Insgesamt ist die Festlegung einer Mindestanzahl an betreuten Patienten in der Indikation zu begrüßen, um Expertise in einem Zentrum festzustellen
- Die Patienten sollten längerfristig ans Zentrum bzw. behandelnden Arzt gebunden sein. Falls der Arzt den Ort wechselt, sollten Maßnahmen gegen eine Unterversorgung getroffen werden.
- Zentren müssen die Möglichkeit einer adäquaten, multidisziplinären symptomatischen Therapie anbieten

- alle Fachrichtung, die Patienten mit einer neuromuskulären Erkrankung beanspruchen → Beatmung, Ernährung, Orthopädie usw.
- der Fokus sollte nicht ausschließlich auf die Medikamentengabe liegen
- Erfahrung des behandelnden Arztes in der Indikation SMA sowie im engmaschigen Austausch mit Kollegen anderer Spezialitäten ist ausschlaggebend
- Das Zentrum sollte gute Erfahrung in der Nicht-invasiven Behandlung / Beatmung von Säuglingen und Kleinkindern haben → nicht jedes Zentrum ist dazu in der Lage
- eine pädiatrische Intensivstation muss vorhanden sein, da Patienten in der Indikation schnell dekomensieren können.
- Mindestanforderungen an den Zentren analog zu den Strukturen in den Zentren zur Behandlung von seltenen Erkrankungen

Qualitätsanforderungen, die an die Anwendung von Zolgensma® gestellt werden soll

- allgemeine Anforderungen an die Vorbereitung und Zubereitung der Gentherapie
- sterilkonforme Behandlung, Hygienemaßnahme nach EU-Richtlinien
- Patient scheidet Viruspartikel im Urin und Stuhlgang aus → Isolierung
- Überschüssige Immunreaktion muss mit Kortison abgefangen → Kortikosteroid-Stoßtherapie
- derzeit keine Therapiestandards. Eine adäquate Gentherapie kann nur im engen Austausch der Spezialisten untereinander erfolgen
  - engmaschige Betreuung / ständiger Kontakt mit Immunologen
  - logistische Herausforderungen wegen Ausstattung des Zentrums, große Bandbreite an Spezialisten (Fachärzte) und Betreuern (medizinisches Personal).
  - Durchführung von motorischen Tests soll möglich sein. Dabei muss die Qualifikation der Tester nachvollziehbar sein.
- Bei respiratorischen Problemen ist eine Sekretmobilisation (Pneumologe & Physiotherapeut) erforderlich. Falls Patient an respiratorischen Problemen verstorben ist, muss eine richtige Zuordnung zur Beurteilung des Therapieeffekts erfolgen können.
- Für Zolgensma® sollten ganz spezielle Behandlungszentren geschaffen werden
  - Intensivstation, da Patienten dekomensieren können
  - Ausgewiesene Erfahrung in der Behandlung der SMA-Patienten
  - Erfahrung der Ärzte mit der Behandlung mit der Gentherapie
  - Multidisziplinarität des Zentrums
  - erfahrene Physiotherapeuten in der Behandlung der SMA-Patienten
  - Apotheke unter besonderen Berücksichtigung der sterilen Handhabung
  - sachgerechte Entsorgung des Hygieneabfalls zur Gewährleistung der medizinischen Sicherheit

PatV: Welche weitere Expertise zur Entscheidung über die Therapie, neben der ärztlichen Expertise, ist wichtig?

- Zur Berücksichtigung von soziaethischen Aspekten sollte es die Möglichkeit einer Beratung durch ein Ethikkomitee geben.

Wird in Richtung Ernährung eine besondere Expertise benötigt?

- Eine Ernährung mittels einer Sonde kann nur in bestimmten Zentren durchgeführt werden → gastroenterologisch-pädiatrische Expertise nötig

Wichtige Aspekte im Rahmen der Nachsorge

- kurzfristige Nachsorge nach der Therapie notwendig

- wöchentliche klinische und Laborkontrolle etwa für 8 Wochen unmittelbar nach Therapie
- anschließende monatliche klinische und Laborkontrolle, mindestens für 6 weitere Monate
- ideal langfristige Kontrolle über 10 Jahre
- Patienten sind trotz Gentherapie nicht gesund, daher weiterhin ans Zentrum gebunden.
- Langfristige Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie soll dokumentiert werden (s.o.)
  - ausführliche Dokumentation bei dieser einmaligen Gentherapie unabdingbar
  - der Wissenstransfer muss übergreifend erfolgen. Es muss eine Möglichkeit geben, die Daten der Patienten weiterzugeben unter Einhaltung des Datenschutzes
- gutes Netzwerk bilden, auch im Rahmen der Transition ins Erwachsenenalter (s.u.)
- gute Versorgung muss gewährleistet werden, falls Patient umzieht → Mobilität muss erhalten bleiben

#### Zur Transition ins Erwachsenenalter

- Paradigmenwechsel in der Definition der Behandlungsziele zwischen pädiatrischen Patienten und erwachsenen Patienten. Die festgelegten klinischen Endpunkte kommen aus der pädiatrischen Bewegungsperspektive. Im Erwachsenenalter kommt es aus Patientenperspektive zur Schnittstelle zwischen Funktion und Selbstbestimmung z.B. mehr Teilnahmeoptionen, dadurch erhöht sich die Komplexität in der Definition der Behandlungsziele
- Selbstbestimmung fängt nicht erst mit 18 Jahren an. Es soll berücksichtigt werden, was die Therapie unabhängig vom Alter bewirken kann
- eine gute Transition vom Kindes- zum Erwachsenenalter kann z.B. durch eine gemeinsame Sprechstunde gewährleistet sein.

#### Unter welchen Voraussetzung werden motorische Funktionen der SMA-Patienten (z.B. CHOP INTEND – Score) erhoben?

- es gibt derzeit keine strukturellen Voraussetzungen für die Zentren, Ressourcen vorzuhalten, diese Funktionen zu erheben.
- Eine entsprechende qualitative Befundung der motorischen Funktionen dauert in der Regel bis zu einer Stunde und muss von einem erfahrenen Physiotherapeuten durchgeführt werden.
- Viele Einrichtungen verfügen nicht über angebundene physiotherapeutische Abteilungen
- Zudem ist die fachliche Qualifikation der Zentren (z.B. pädiatrische Zentren, neuromuskuläre Zentren) wichtig
- Um eine entsprechend gute Dokumentation über den Langzeitverlauf der Patienten zu gewährleisten, ist eine Teilnahme der Zentren an Registern erforderlich  
→Vorschlag SMART-CARE-Register-Teilnahme verpflichtend machen

#### Welche weiteren prognostischen Faktoren gibt es neben den SMN-2-Kopien?

- Für Nusinersen zeigt sich, dass im Erwachsenenalter auch eine minimale Verbesserung der Funktionalität, zu einer deutlichen Patientenzufriedenheit führt.
- weitere prognostische Faktoren neben SMN-2-Kopiezahl sind das Alter zu Beginn der Diagnose und Therapie. Ob Patienten, die nicht auf Nusinersen ansprechen, mit einer Gentherapie eine Besserung erreichen können, ist derzeit nicht geklärt.
- Wenn die Nervenschädigung weiter fortgeschritten ist, ist eine Besserung schwer zu prognostizieren, auch mit einer Gentherapie

### Abschließende Empfehlungen der Experten

- kürzere Wartezeiten zur Terminvergabe ermöglichen. Wenn Verdacht besteht, sofort an Spezialisten überweisen. Es sollte in dem Zentrum gewährleistet sein, dass bei Überweisung von Patienten mit SMA innerhalb von 3 – 5 Tagen ein Termin vergeben werden kann.
- nach Meldung der Diagnose sofortige Zugang zum Zentrum
- Daten sammeln in einem Register, das nicht von der Industrie finanziert ist.
- Problematisch ist, dass Nebenwirkungsmeldungen neben dem Eintrag ins Register zudem noch an die Zulassungsbehörden, die AkdÄ und den pharmazeutischen Unternehmer zu richten sind. Hier ist eine Optimierung der Meldungen notwendig, wenn möglich nur mit einem einzigen Formular
  - Meldung der Nebenwirkungen zentralisieren.
  - Keine Meldung soll verloren gehen. Dies wäre eher der Fall, wenn Meldungen an verschiedene Instanzen zu adressieren sind.