

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
die Änderung der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie:

Erstfassung der Anlage V - Eladocagene exuparvovec bei
Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel

Vom 20. Juni 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
	2.1 Allgemeines.....	2
	2.2 Zu den Regelungen im Einzelnen.....	2
	2.3 Änderungen am Beschlussentwurf aus dem Stellungnahmeverfahren	14
3.	Bürokratiekostenermittlung	14
4.	Verfahrensablauf	14

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kann gemäß § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V im Benehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in einer Richtlinie gemäß § 136a Absatz 5 Satz 1 SGB V Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes sowohl im ambulanten, als auch im stationären Bereich festlegen. Diese Richtlinie kann insbesondere Mindestanforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität regeln, die auch indikationsbezogen oder bezogen auf Arzneimittelgruppen festgelegt werden können. Darüber hinaus trifft die Richtlinie auf Grundlage des § 136a Absatz 5 Satz 4 SGB V die notwendigen Durchführungsbestimmungen, also Regelungen zum Nachweis und zur Überprüfung der Einhaltung der Qualitätsanforderungen, sowie Regelungen zu Folgen der Nichteinhaltung.

Die am 14. Juni 2022 in Kraft getretene Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS-RL) wird mit diesem Beschluss um Regelungen bezüglich eines weiteren ATMP ergänzt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Allgemeines

Der G-BA hat am 20. Oktober 2022 für den Wirkstoff Eladocagene exuparvovec bei Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel die Einleitung eines Beratungsverfahrens gemäß 9. Kapitel § 5 VerfO zu einem Beschluss gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS) beschlossen¹.

Die AG ATMP-QS des Unterausschusses Arzneimittel wurde damit beauftragt einen entsprechenden Beschlussentwurf zu erarbeiten und dem Unterausschuss vorzulegen. Diesem Beschluss liegen die folgenden Tragenden Gründe zugrunde:

2.2 Zu den Regelungen im Einzelnen

Zu § 1 Rechtsgrundlagen und Zweckbestimmung

Zu II. Besonderer Teil

Zu § 23 ATMP-spezifische Bestimmungen

Im Besonderen Teil erfolgt eine Auflistung der ATMP bzw. ATMP-Gruppen, welche von dieser Richtlinie umfasst sind, sowie der Verweise auf die jeweils ATMP-spezifische Anlage, welche inhaltliche Festlegungen und Konkretisierungen zu Anwendung des ATMP, besondere Bestimmungen zum Kontroll- und Nachweisverfahren sowie Übergangsregelungen und Ausnahmetatbestände beinhaltet.

In § 23 wird das ATMP Eladocagene exuparvovec bei AADC-Mangel und der Verweis auf die Anlage V neu angefügt.

¹ Einleitung eines Beratungsverfahrens: ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie – Eladocagene exuparvovec bei Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5670/> (letzter Zugriff 20.12.2023)

Zu Anlage V – Eladocagene exuparvovec bei Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel

Zur Anlage V im Allgemeinen

Die Qualitätsanforderungen basieren auf der bestverfügbaren Evidenz zur Anwendung von Eladocagene exuparvovec beim AADC-Mangel, insbesondere Empfehlungen von sachverständigen Organisationen und Experteneinschätzungen der medizinischen Wissenschaft und Praxis.

Maßgeblich liegen den Qualitätsanforderungen Empfehlungen in Form einer Stellungnahme Opladen, T., Brennenstuhl, H., Kuseyri Hübschmann, O. et al. Die intrazerebrale Gentherapie des Aromatischen-L-Aminosäure-Decarboxylase-Mangels mit Eladocagene exuparvovec. Monatsschr Kinderheilkd 169, 738–747 (2021) (im weiteren Opladen et al.)² zur intrazerebralen Gentherapie des AADC-Mangels mit Eladocagene exuparvovec der deutschen Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), der Arbeitsgemeinschaft pädiatrischer Stoffwechselstörungen (APS), der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) zugrunde.

Des Weiteren wurden die Anforderungen der Fachinformation und die Informationen aus dem Zulassungsprozess (European public assessment report, Risk management plan³) berücksichtigt.

Somit sind mit diesem Beschluss Vorgaben zur Qualitätssicherung bei der Anwendung von Eladocagene exuparvovec, 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 Anforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität das Risiko des Auftretens von Komplikationen gesenkt bzw. die Behandlung von Komplikationen optimiert werden können.

Zu den Regelungen im Einzelnen

Zu § 1 Gegenstand

Zu Absatz 1 und 2

Der vorliegende Beschluss enthält Vorgaben zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit AADC-Mangel, bei denen Eladocagene exuparvovec angewendet wird.

Eladocagene exuparvovec ist ein Gentherapeutikum, welches aus einem nicht replizierenden rekombinanten Adeno-assoziierten Vektor (Virus-Serotyps 2 (AAV2)) besteht. Es enthält die komplementäre DNA (cDNA) des humanen Dopa-Decarboxylase (DDC) -Gens, die das humane AADC-Enzym codiert, welches das L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) in Dopamin umwandelt.

² Opladen, T., Brennenstuhl, H., Kuseyri Hübschmann, O. et al. Die intrazerebrale Gentherapie des Aromatischen-L-Aminosäure-Decarboxylase-Mangels mit Eladocagene exuparvovec. Monatsschr Kinderheilkd 169, 738–747 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00112-021-01232-7>

³ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/upstaza> [zuletzt online abgerufen 27.02.2024]

Eladocagene exuparvovec 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 Eladocagene exuparvovec ein Gentherapeutikum, welches den Arzneimitteln für neuartige Therapien zugeordnet wird.

Bei dem AADC-Mangel handelt es sich um eine seltene, genetisch bedingte neurometabolische Erkrankung, die durch eine globale Entwicklungsverzögerung und eine schwere extrapyramidal-motorische Bewegungsstörung mit Hypo- oder Akinesie, Dystonien und rumpfbetonter muskulärer Hypotonie sowie durch die typischen okulogyren Krisen charakterisiert ist.

Die Behandlungsalternativen zur Behandlung des AADC-Mangels sind limitiert und beschränken sich derzeit neben der Therapie mit Eladocagene exuparvovec, auf Therapieversuche beispielsweise mit Dopaminagonisten, und Monoaminoxidasehemmern sowie eine individuelle symptomatische Behandlung beispielsweise mit Anticholinergika und Antiepileptika.

Der Anwendungsbereich des Beschlusses ist bezogen auf Eladocagene exuparvovec bei Indikation des AADC-Mangels. Gemäß ICD-10-GM-2024 beinhaltet dies insbesondere die Diagnosen G24.8 und E88.9.

Eine einmalige Anwendung der Gentherapie Eladocagene exuparvovec soll frühzeitig in den Krankheitsverlauf eingreifen, um diesen langfristig zu beeinflussen und das Fortschreiten der Erkrankung aufzuhalten.

Die derzeit sehr eingeschränkte Erfahrung in der Anwendung von Eladocagene exuparvovec, die komplizierte Indikationsstellung für die Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen sowie der hochkomplexe stereotaktische Eingriff zur Applikation von Eladocagene exuparvovec 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 sehr begrenzten Erkenntnisse zu den Langzeiteffekten in Bezug auf die motorischen Funktionen und potentielle Nebenwirkungen der Gentherapie, ist eine kontinuierliche, langfristige, auf Eladocagene exuparvovec spezifisch ausgerichtete Nachsorge und Begleitung der in der Regel bei Anwendung noch sehr jungen Patientinnen und Patienten notwendig und eine entsprechende Vernetzung und hohe Qualitätsanforderungen an die beteiligten Behandlungseinrichtungen erforderlich, um einen Therapieerfolg bestmöglich zu unterstützen und auch langfristig aufrechtzuerhalten.

Zu Absatz 3

Der Anwendungsbereich des Beschlusses ist bezogen auf den Einsatz von Eladocagene exuparvovec auf Grundlage der arzneimittelrechtlichen Zulassung. Diese bezieht sich auf Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp.

Aufgrund des Hinweises, dass nur begrenzte Erfahrungen mit Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren vorliegen und die Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene exuparvovec bei diesen nicht erwiesen ist, wird davon ausgegangen, dass die Anwendung bei Patienten und Patientinnen, die 12 Jahre oder älter sind, einen seltenen Ausnahmefall in der Anwendung von Eladocagene exuparvovec darstellt und dies nur unter sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko und unter kontinuierlicher Beachtung der bestverfügbaren 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 Eladocagene exuparvovec anzuwenden sind.

Zu § 2 Anforderung an die Erfahrung in der Behandlungseinrichtung

Die Durchführung und Indikationsstellung im Zusammenhang mit einer Therapie mit einem Gentherapeutikum stellt im Vergleich zu derzeitigen Therapien eine neue Art der Behandlung in der Indikation AADC-Mangel dar, welche ein besonderes Maß an Übung und Erfahrung in der Behandlung der Grunderkrankung voraussetzt.

Für eine medizinisch adäquate Indikationsstellung für die Anwendung von Eladocagene exuparvovec ist mangels vergleichender Studiendaten die individuelle Abwägung zwischen den verfügbaren Therapiealternativen notwendig. Eine hinreichende therapeutische Erfahrung in der Behandlung dieser Indikation ist daher unerlässlich, um, bei zum Teil vorbehandelten Patientinnen und Patienten, das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Einsatz eines Gentherapeutikums gegenüber anderen möglichen Therapiealternativen sowie des Vorliegens der notwendigen Anwendungsvoraussetzungen patientenindividuell adäquat abschätzen zu können.

Studiendaten für den Zusammenhang zwischen Behandlungsmengen und Mortalität konkret für die Indikation AADC-Mangel liegen zwar nicht vor, jedoch besteht anhand des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse die Notwendigkeit durch eine Mindestanzahl an Krankheitsfällen die für die Behandlung in diesem Anwendungsgebiet notwendige Qualität zu gewährleisten.

Insofern bestehen nach den Anforderungen gemäß der Stellungnahme zur intrazerebralen Gentherapie des AADC-Mangels mit Eladocagene exuparvovec nach Opladen et al. die begründete Wahrscheinlichkeit für relevante Qualitätsvorteile und eine entsprechend hinreichende Erfahrung, sofern Behandlungseinrichtungen über die im folgenden genannte Erfahrung in der Behandlung von seltenen Bewegungsstörungen im Allgemeinen und in der Behandlung des AADC-Mangels im Speziellen verfügen:

In Bezug auf die Erfahrungen in der Diagnostik und Betreuung von Kindern mit seltenen und unklaren Bewegungsstörungen im Allgemeinen wird eine hinreichende Erfahrung als gegeben angesehen, wenn ≥ 10 Behandlungsfälle mit dieser Diagnose (G24.0, G24.1, G24.2, G24.3, G24.4, G24.5, G24.8, G24.9, G25.0, G25.1, G25.2, G25.3, G25.4, G25.5, G25.6, G25.80, G25.81, G25.88, G25.9, G26* nach ICD-10-GM-2024) innerhalb der letzten zwei Jahre, die der Arzneimittelanwendung vorausgegangen sind, nachgewiesen werden können.

Diese Anforderung soll im Sinne der Patientensicherheit sicherstellen, dass die Behandlungseinrichtungen die Expertise für eine Differenzialdiagnostik zu anderen neurometabolischen Erkrankungen mit seltenen und unklaren Bewegungsstörungen, aber auch Erfahrungen im Umgang mit Komplikationen und Hindernissen haben, denen die Patientinnen und Patienten mit neurometabolischen Erkrankungen mit seltenen und unklaren Bewegungsstörungen und deren Familien im Allgemeinen begegnen. Nur so kann eine umfassende multidisziplinäre Unterstützung gewährleistet werden, um Folgekomplikationen wie beispielsweise Skoliose und schwere Atemprobleme bestmöglich zu begegnen. Diese allgemeinen Anforderungen sind essentiell, um die Anwendung von Eladocagene exuparvovec in ein entsprechend qualitätsgesichertes Therapiekonzept einzubetten.

In Bezug auf die Erfahrungen in der Diagnostik und Betreuung von Patientinnen und Patienten mit einer gesicherten ärztlichen Diagnose eines AADC-Mangels gemäß § 1 Absatz 2 Satz 1 im

Speziellen wird eine hinreichende Erfahrung als gegeben angesehen, wenn mindestens ein Behandlungsfall mit dieser Diagnose innerhalb der letzten zwei Jahre, die der Arzneimittelanwendung vorausgegangen sind, nachgewiesen werden kann. So soll über die spezifische Expertise in dieser Indikation auch eine qualitätsgesicherte Versorgung von Patientinnen und Patienten mit AADC-Mangel in der Behandlungseinrichtung sichergestellt werden.

Die Fallzahl von mindestens einem Behandlungsfall von Patientinnen oder Patienten mit AADC-Mangel in den letzten 2 Kalenderjahren vor Behandlungsbeginn orientiert sich an der in Opladen et al. vorgegebenen Fallzahl. Ausgehend von einer, gemäß Aussagen klinischer Experten, Inzidenz von ungefähr 7 Patientinnen und Patienten pro Jahr in Deutschland, muss nachgewiesen werden, dass von den Behandlungseinrichtungen mit Schwerpunkt AADC-Mangel eine Fallzahl erreicht wird, die eine spezifisch in dem Indikationsfeld geforderte Kompetenz sicherstellt.

Zu § 3 Anforderung an das ärztliche Personal

Zu Absatz 1

Es werden personelle und fachliche Anforderungen an die für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Eladocagene Exuparvovec verantwortliche Ärztin oder den verantwortlichen Arzt und mindestens eine weitere Ärztin oder einen weiteren Arzt geregelt.

Da es sich beim AADC-Mangel um eine neurometabolische Erkrankung vorwiegend bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten handelt, werden entsprechende Facharztqualifikationen gefordert.

Vor dem Hintergrund der hochspezialisierten und komplexen Indikationsstellung, wird es als erforderlich angesehen, dass die verantwortliche Ärztin oder der verantwortliche Arzt sowie mindestens eine weitere Ärztin oder ein weiterer Arzt über eine, bezogen auf Vollzeitäquivalente, mindestens zweijährige Berufserfahrung in einer Behandlungseinrichtung verfügt, welche die unter § 2 Nummer 1 genannten Vorgaben erfüllt.

Zu Absatz 2

Aufgrund der bei einem Anteil an Patientinnen und Patienten akut auftretenden und teils schwerwiegenden Nebenwirkungen von Eladocagene exuparvovec, muss die Behandlung der Patientinnen und Patienten gemäß des entsprechenden Facharztstandards gewährleistet sein.

Eine Behandlung nach Facharztstandard kann auch durch eine Ärztin oder einen Arzt, welcher sich in der Weiterbildung zur Fachärztin bzw. zum Facharzt befindet, gewährleistet sein. Dabei wird jedoch davon ausgegangen, dass die Ärztin oder der Arzt, welcher sich in der Weiterbildung zur Fachärztin bzw. zum Facharzt befindet, bei Bedarf jederzeit eine Fachärztin oder einen Facharzt konsultieren kann.

Zu Absatz 3

Der Wirkstoff Eladocagene exuparvovec wird durch einen einmaligen stereotaktischen, chirurgischen Eingriff intraputaminale appliziert. Aus diesem Grund hält es der G-BA für erforderlich, dass die oder der für den stereotaktischen Eingriff zur Applikation von Eladocagene exuparvovec verantwortliche Ärztin bzw. verantwortliche Arzt eine Fachärztin bzw. ein Facharzt für Neurochirurgie ist. Diese Fachärztin bzw. der Facharzt muss, aufgrund der Komplexität dieses stereotaktischen Eingriffs und des vulnerablen Patientenkollektivs, über eine mindestens fünfjährige Berufserfahrung in einer Einrichtung, die stereotaktische Eingriffe vornimmt, verfügen.

Zu Absatz 4

Die Anwendung von Eladocagene exuparvovec kann mit verzögerten Komplikationen wie teils transienten, jedoch teils auch persistierenden, Hyperkinesien sowie, bedingt durch den stereotaktischen Eingriff, mit schwerwiegenden Nebenwirkungen, insbesondere häufig auftretenden kraniellen Blutungen und dem Austritt von zerebrospinaler Flüssigkeit nach dem stereotaktischen Eingriff, verbunden sein. Daher sind Patientinnen und Patienten insbesondere während des initialen postoperativen Zeitraums intensiv zu überwachen.

Insgesamt kann somit für die Erkennung und die Behandlung der Nebenwirkungen die Fachkunde verschiedener Disziplinen notwendig sein, um eine schnelle und adäquate Behandlung einzuleiten. Als erforderlich wird eine Radiologie mit Ausstattung von CT und MRT des Schädels erachtet. Die Verfügbarkeit der Fachdisziplin kann durch eigenes Personal oder im Rahmen von Kooperationen nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 Satz 2 i.V.m. § 3 Absatz 5 des Allgemeinen Teils gewährleistet werden.

Zu § 4 Anforderungen an das weitere beteiligte Personal

Zu Absatz 1

Beim AADC-Mangel handelt es sich um eine vorrangig den Bewegungsapparat betreffende neurometabolische Erkrankung. Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten müssen, um valide physiotherapeutische Befunderhebung durchzuführen, über Erfahrungen in der Behandlung und Befunderhebung von Kindern mit Bewegungsstörungen verfügen sowie mit den standardisierten Motoriktests vertraut sein. Eine Fremd-Beurteilung des Funktionsstatus durch eine Standardisierung mittels validierter motorischer Funktionsdiagnostik (wie z.B. GMFM-88) 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.

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.

Das an der Behandlung beteiligte physiotherapeutische Personal soll insbesondere Erfahrungen in der Therapie von Kindern mit Bewegungsstörungen 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 Bewegungsstörungen, 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 im Hinblick auf den Therapieerfolg und die motorischen Funktionen die erforderlichen therapeutischen Maßnahmen durchzuführen.

Die Anforderungen an das weitere beteiligte Personal kann durch eigenes Personal oder im Rahmen von Kooperationen nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 Satz 2 i.V.m. § 3 Absatz 5 des Allgemeinen Teils gewährleistet werden.

Zu Absatz 2

Im Verlauf der Anwendung von Eladocagene exuparvovec ist eine Erhebung des psychologischen Status sowohl unmittelbar vor der Applikation von Eladocagene exuparvovec als auch im Rahmen der Nachsorge von Bedeutung. Die Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten, bei denen es sich sowohl um psychologische als auch um ärztliche Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten handeln kann, sowie die Psychologinnen und Psychologen müssen, um valide psychologische Befunderhebungen durchzuführen, Erfahrungen in der Behandlung und Befunderhebung von Kindern mit Bewegungsstörungen verfügen sowie mit den standardisierten psychologischen Tests vertraut sein. Eine Fremd-Beurteilung des psychologischen Status durch eine Standardisierung mittels validierter psychologischer Diagnostik (z.B. PDMS-2, BSID, PEDI) soll einrichtungs- und patientenübergreifend gewährleisten, dass der psychologische Status 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 standardisierten psychologischen Tests erlangt werden.

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.

Das an der Behandlung beteiligte psychotherapeutische Personal soll insbesondere Erfahrungen in der Therapie von Kindern mit Bewegungsstörungen vorweisen. Die Heterogenität des Symptombildes in Abhängigkeit von Alter, Entwicklungsstand sowie Schwere der Erkrankung der Patientinnen und Patienten und die unterschiedlichen Therapiestrategien in der psychologischen Therapie verschiedener Bewegungsstörungen, 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 psychologischen Einschränkungen in unterschiedlichen Ausprägungen bekannt ist, um im Hinblick auf den Therapieerfolg und die psychologischen Funktionen die erforderlichen therapeutischen Maßnahmen durchzuführen.

Die Anforderungen an das weitere beteiligte Personal kann durch eigenes Personal oder im Rahmen von Kooperationen nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 Satz 2 i.V.m. § 3 Absatz 5 des Allgemeinen Teils gewährleistet werden.

Zu Absatz 3

Vor dem Hintergrund der sozialen Belastung, welche die Behandlung für die Patientin bzw. den Patienten und deren Erziehungsberechtigte bedeutet, soll ein Sozialdienst verfügbar sein. Diese Betreuung ist insbesondere in den Behandlungseinrichtungen sicherzustellen, in denen die Therapieentscheidung getroffen wird und die für die Anwendung von Eladocagene exuparvovec verantwortlich sind. Die Einbindung kann durch Kooperationen (vgl. § 2 Absatz 2 Satz 2 i.V.m. § 3 Absatz 5 des Allgemeinen Teils dieser Richtlinie) erfüllt werden.

Zu § 5 Anforderungen an die Indikationsstellung

Zu Absatz 1

Für den Therapieerfolg entscheidend ist, dass geeignete Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung ihrer Anamnese und ihres Allgemeinzustandes für die Anwendung von Eladocagene exuparvovec ausgewählt werden. Vor diesem Hintergrund werden in § 5 Anforderungen an eine adäquate Indikationsstellung für die Anwendung dieses Getherapeutikums definiert. Neben den zulassungsrechtlichen Anforderungen der

entsprechenden amtlichen Fachinformation muss darüber hinaus eine mittels eines validierten Verfahrens durchgeführte, molekulargenetische Diagnostik vorliegen, um den dem AADC-Mangel zugrundeliegenden Gendefekt ausreichend sicher zu diagnostizieren.

Darüber hinaus muss eine validierte Testung auf Anti-AAV2-Antikörper, welche gegen das verabreichte Gentherapeutikum wirken können, durchgeführt werden, da bisher keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene exuparvovec bei Patientinnen und Patienten, die vor der Behandlung einen neutralisierenden Anti-AAV2-Antikörpertiter von $> 1:20$ aufweisen, verfügbar sind.

Zu Absatz 2

Unter Einbeziehung der Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen muss eine Fachärztinnen oder ein Facharzt die Entscheidung zur Anwendung von Eladocagene exuparvovec treffen, welche oder welcher die gleichen Anforderungen erfüllt, wie das verantwortliche, ärztliche Personal nach § 3 Absatz 1. Dementsprechend muss die Entscheidung für die Therapie mit Eladocagene exuparvovec durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie erfolgen.

Zu Absatz 3

Im Anschluss an die Entscheidung für eine Anwendung von Eladocagene exuparvovec sind, vor dem Hintergrund der Komplexität des stereotaktischen Eingriffs zur Applikation von Eladocagene exuparvovec bei diesem jungen Patientenkollektiv, sowohl eine Fachärztin bzw. ein Facharzt für Neurochirurgie mit entsprechender Erfahrung gemäß § 3 Abs. 3 sowie eine Fachärztin bzw. ein Facharzt für Anästhesiologie zur Planung des operativen Vorgehens hinzuzuziehen.

Zu § 6 Anforderungen an die Aufklärung von Patientinnen und 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, die die Patientin bzw. der Patient erfährt. Zum Nachweis ist die Information der Patientinnen und Patienten zu dokumentieren.

Die Aufklärung soll die Aspekte nach Absatz 2 umfassen.

Zu § 7 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation

Zu Absatz 1

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. Die Behandlungseinrichtung soll beim Nachweis eines AADC-Mangels und Überweisung einer Patientin bzw. eines Patienten von anderen Ärztinnen und Ärzten, eine Vorstellung innerhalb von 4 Wochen anbieten.

Die Terminvergabe für Patientinnen und Patienten, die nicht aufgrund einer Überweisung um Vorstellung in dem Behandlungszentrum bitten, bleiben von den Regelungen unberührt.

Zu Absatz 2

Da im Falle der Anwendung von Eladocagene exuparvovec schwerwiegende Nebenwirkungen wie Hyperkinesien, hypovolämischer Schock und Ateminsuffizienz auftreten können, ist ein unmittelbarer Zugang zur Intensivstation notwendig.

Zu Absatz 3

Da davon auszugehen ist, dass bei einem Anteil an Patientinnen und Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen unter der Anwendung mit Eladocagene exuparvovec auftreten, und diese eine sofortige Intervention erfordern, sind Standard Operating Procedures (SOPs) zu entwickeln, welche die Erkennung und Behandlung dieser Komplikationen festlegen.

Zu Absatz 4

Bei der Anwendung von Eladocagene exuparvovec handelt es sich um einen komplexen Behandlungsablauf. Um einen bestmöglichen Behandlungsverlauf zu gewährleisten und beispielsweise zeitliche Verzögerungen und Informationsverluste zu vermeiden, sind entsprechende SOPs zu erstellen, welche die Übergänge von der Vorbereitung zur Durchführung und den anschließenden Übergang in die Nachsorge regeln. Nach dem Sinn und Zweck der SOPs soll u.a. ein systematisches und rechtzeitiges Erkennen von Rückfällen und therapiebedingten Nebenwirkungen bei Patientinnen und Patienten nach einer Anwendung von Eladocagene exuparvovec sichergestellt werden. Den SOPs kommt insbesondere im Rahmen der Nachsorge und Nachsorgeplanung maßgebliche Bedeutung zu. Diese können etwa Schemata mit Untersuchungsintervallen bzw. Wiedervorstellungszeiträumen (einschließlich Art der Untersuchung und Häufigkeit) beinhalten, die entsprechend vorangegangener Therapie, Grunderkrankung und Spätfolgen variieren können. Vor dem Hintergrund der Erfassung von Registerdaten, können auch diesbezüglich Regelungen in den SOPs zur Zusammenarbeit zwischen Leistungserbringern getroffen werden.

Zu § 8 Registerteilnahme

Gemäß den Zulassungsaufgaben sind für Eladocagene exuparvovec zur Behandlung des AADC-Mangels sowohl weitere Daten aus der pivotalen Studie sowie Daten einer registerbasierten Studie regelmäßig vorzulegen, in welchen weitere Daten zur Sicherheit, insbesondere zur Langzeitsicherheit, generiert werden. Um Daten aus den verschiedenen Behandlungseinrichtungen bei dieser seltenen Erkrankung zu wissenschaftlichen Zwecken zusammenführen zu können, muss die Behandlungseinrichtung an einer geeigneten Register, z.B. am iNTD-Register teilnehmen. Patientinnen und Patienten sind im Rahmen der Aufklärung über die Möglichkeit zur Teilnahme, an den in Deutschland derzeit etablierten Registern, z.B. am iNTD-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. Für den Leistungserbringer besteht die Aufklärungspflicht hinsichtlich der bloßen Möglichkeit zur Teilnahme am Register. Der Anschluss an die Register kann mit finanziellen Mehraufwendungen verbunden sein. Diese können in den Vereinbarungen nach § 17b des Krankenhausfinanzierungsgesetzes (KHG) Berücksichtigung finden.

Zu § 9 Anforderungen an die Nachsorge

Absatz 1

Bei der Anwendung von Eladocagene exuparvovec handelt es sich um ein neuartiges Therapieprinzip zur Behandlung des AADC-Mangels. Aufgrund von fehlenden Daten zur therapeutischen (Langzeit-)Wirkung sowie zu Vor- und Nachteilen der verschiedenen stereotaktischen Prozeduren ist eine Nachsorge der Therapie erforderlich. Die in der Behandlungseinrichtung nach § Absatz 4 erstellte SOP und der ggf. erstellte Nachsorgeplan sind im Rahmen der Nachsorge im Anschluss an die Entlassung aus der Behandlungseinrichtung, in der die Therapie mit Eladocagene exuparvovec vorgenommen wurde, zu berücksichtigen. Insbesondere ein entsprechender Nachsorgeplan erscheint vor dem Hintergrund des seltenen Krankheitsbildes als ein geeignetes Instrument, um eine adäquate Nachsorge zu fördern.

Absatz 2

Die Intervalle für die Einbestellung der Patientinnen und Patienten für die Nachsorge ergeben sich aus der Stellungnahme von Opladen et al. zur Therapie mit Eladocagene exuparvovec. Der Nachbeobachtungszeitraum umfasst demnach 15 Jahre, weshalb für eine qualitätsgesicherte klinische Praxis auf eine Nachbeobachtung von mind. 15 Jahren abgestellt wird. In den ersten zwei Jahren wird eine Untersuchung alle sechs Monate, ab dem 3. Jahr eine jährliche Untersuchung als sachgerecht erachtet.

In den ersten zwei Jahren der Nachsorge muss die Nachsorge in der Behandlungseinrichtung erfolgen, in der die Behandlung mit dem ATMP erfolgt ist.

Absatz 3

Angesichts der möglichen Komplikationen und motorischen Entwicklung während der ersten zwei Jahre nach der Therapie mit Eladocagene exuparvovec, wird es für diesen entsprechenden Behandlungszeitraum als erforderlich angesehen, dass Patientinnen und Patienten, nur in bzw. an einer Behandlungseinrichtung, in der die Behandlung mit Eladocagene exuparvovec erfolgt ist, betreut werden. Dadurch wird sichergestellt, dass die erforderlichen therapeutischen Maßnahmen gegen etwaige postoperative Komplikationen ohne Verzögerung eingeleitet werden können. Da die meisten Patientinnen und Patienten auch nach der Anwendung der Gentherapie noch von einer erheblichen Krankheitslast betroffen sein können, sollten die Behandlungszentren in der Nachsorge in der Lage sein, eine geeignete multidisziplinäre Behandlung sicherzustellen. Dies spiegeln auch die in den ersten zwei Jahren engmaschigeren empfohlenen Kontrollen wider. Insbesondere in den ersten zwei Jahren nach der Anwendung sind 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 Eladocagene exuparvovec angewendet wird, verfügbare Infrastruktur und Expertise mit der medikamentösen Therapie des AADC-Mangels, auf die dort verfügbare pädiatrische Intensivmedizin, kann im Bedarfsfall, aufgrund der örtlichen und zeitlichen Nähe, schnell zurückgegriffen werden. Zudem ist bei Anschluss an eine Behandlungseinrichtung, die auch die Therapie mit Eladocagene exuparvovec durchgeführt hat, jederzeit ein Abgleich mit den im Rahmen der Anwendung von Eladocagene exuparvovec erhobenen Befunde möglich.

Absatz 4

Angesichts der vulnerablen Patientengruppe, des komplexen Krankheitsbildes und zur Kontrolle der Wirksamkeit wird es auch im Rahmen der Nachsorge der Patientinnen und Patienten mit AADC-Mangel ab dem dritten bis einschließlich zum 15. Jahr als erforderlich

erachtet, dass die verantwortliche Ärztin oder der verantwortliche Arzt Fachärztin oder Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie ist.

Insbesondere vor dem Hintergrund der notwendigen Verlaufskontrolle und des Erreichens der motorischen Meilensteine auch langfristig nach der erfolgten Therapie, ist jedoch die Erfahrung mit unterschiedlichen Krankheitsbildern und Altersstufen von Patientinnen und Patienten mit AADC-Mangel notwendig. Dies ermöglicht zeitnah auf Verzögerungen in der Entwicklung zu reagieren und begleitende Maßnahmen einzuleiten. Daher wird es als notwendig erachtet, dass die Behandlungseinrichtung, die die Nachsorge ab dem dritten bis einschließlich zum 15. Jahr übernimmt, hinreichend Erfahrungen in der Diagnostik und Betreuung von Kindern mit seltenen und unklaren Bewegungsstörungen vorweist. Dies wird sichergestellt durch die Dokumentation von ≥ 10 Behandlungsfällen mit dieser Diagnose (G24.0, G24.1, G24.2, G24.3, G24.4, G24.5, G24.8, G24.9, G25.0, G25.1, G25.2, G25.3, G25.4, G25.5, G25.6, G25.80, G25.81, G25.88, G25.9, G26* nach ICD-10-GM-2024) innerhalb der letzten zwei Jahre, die der Nachsorge vorausgegangen sind.

Darüber hinaus kann die Nachsorge ab dem dritten bis einschließlich zum 15. Jahr nach der Behandlung mit Eladocagen exuparvovec durch jedes Krankenhaus oder jeden zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassenen oder ermächtigten Leistungserbringer übernommen werden, sofern die Anforderungen nach § 9 erfüllen werden.

Die Ausführungen zu § 8 Satz 1 bezüglich der Meldung von Patientendaten an entsprechende Register sind auch für die Nachsorge zutreffend.

Zu § 10 Besondere Bestimmungen zur Einhaltung von Qualitätsanforderungen für zugelassene Krankenhäuser und zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassene oder ermächtigte Leistungserbringer

In § 10 werden die Regelungen zum Nachweis- und Kontroll-/Prüfverfahren des Teil C des allgemeinen Teils dieser Richtlinie für zugelassene Krankenhäuser und zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassene oder ermächtigte Leistungserbringer konkretisiert. Es wird definiert, bei welchen Qualitätsanforderungen im Teil a. dieser Anlage es sich um Mindestanforderungen handelt und welche Checklisten (Anhänge) und weiteren Dokumente dem Medizinischen Dienst bzw. der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung zum Nachweisverfahren dieser Mindestanforderungen vorgelegt werden müssen. Dabei wird zwischen strukturellen Mindestanforderungen und Mindestanforderungen, die die Prozessqualität adressieren, differenziert. Hier müssen, je nach dem Zeitpunkt der Prüfung, zusätzliche Nachweise für die Einhaltung der Prozessanforderungen erbracht werden.

Der Regelungstext stellt das Verhältnis zu den grundsätzlichen Regelungen im Rahmen der MD-QK-RL sowie des Allgemeinen Teil der ATMP-QS-RL dar.

Des Weiteren werden abweichende Regelungen zur Dokumentation der Fallzahlen der Diagnostik und Betreuung von Kindern mit seltenen und unklaren Bewegungsstörungen und der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer gesicherten Diagnose eines AADC-Mangels getroffen.

Darüber hinaus werden Regelungen zur Dokumentation und Übermittlung der definierten, weiteren Qualitätsanforderungen an den Medizinischen Dienst getroffen, welche der Evaluation der Anforderungen dieser Richtlinie dienen sollen.

Zu § 11 Besondere Bestimmungen zur Einhaltung von Qualitätsanforderungen für Leistungen durch Hochschulambulanzen oder nachstationäre Versorgung nach § 115a SGB V

In § 11 werden die Regelungen zum Kontroll- und Nachweisverfahren des Teil C des allgemeinen Teils dieser Richtlinie für Leistungen durch Hochschulambulanzen oder nachstationäre Versorgung in den Räumen des Krankenhauses im Versorgungszeitraum der Nachsorge aufgrund der Anwendung von Eladocagene exuparvovec bei Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel konkretisiert.

Zu § 12 Besondere Bestimmungen zur Einhaltung von Qualitätsanforderungen an die nachsorgende Behandlungseinrichtung

In § 12 werden die Regelungen zum Kontroll- und Prüfverfahren des Teil C des Allgemeinen Teils dieser Richtlinie für zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassene oder ermächtigte Leistungserbringer im Versorgungszeitraum der Nachsorge konkretisiert. Es wird definiert, bei welchen Qualitätsanforderungen im Teil a. dieser Anlage es sich um Mindestanforderungen handelt, die diese Behandlungseinrichtung betreffen, und welche Anzeige- und Nachweisverpflichtungen mittels Checklisten (Anhänge) und weiteren Dokumente der Kassenärztlichen Vereinigung vorgelegt werden müssen.

Des Weiteren werden abweichende Regelungen zur Neuaufnahme von mit Eladocagene exuparvovec vorbehandelter Patientinnen und Patienten bei Nicht-Erfüllung von Mindestanforderungen getroffen.

Zu § 13 Übergangsregelung

Haben Leistungserbringer bereits vor dem Inkrafttreten dieser Richtlinie Therapien mit Eladocagene exuparvovec bei Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel angewendet oder Patientinnen und Patienten im Rahmen der Nachsorge dieser Therapie behandelt, haben diese den Nachweis gemäß § 10 Absatz 2, § 11 und § 12 Absatz 1 sechs Monate nach Inkrafttreten dieser Anlage zu erbringen.

Zu Anhang 1a

Die ergänzten Angaben stellen Service-Dokumente dar. Demzufolge schränken sie den Anwendungsbereich der Richtlinie nicht ein, können jedoch beispielsweise zur Vereinfachung der Dokumentation herangezogen werden.

Zu den Anhängen 2 bis 4

Die Anhänge dienen der Prüfung im Rahmen des Nachweisverfahren, welches im Allgemeinen Teil dieser Richtlinie (Teil C) i.V.m. den Besonderen Bestimmungen der Anlage II (Teil b) festgelegt ist. Die Anhänge 2 bzw. 4 stellen die notwendigen Checklisten für das Nachweisverfahren zur Erfüllung von Mindestanforderungen (Teil 1) sowie zur Dokumentation der weiteren Qualitätsanforderungen (Teil 2), welche ebenfalls der zuständigen Stelle zu übermitteln ist und der Evaluation der Regelungen dieser Richtlinie dient dar. Der Anhang 3 enthält eine Checkliste, welche zum Nachweisverfahren von

Prozessanforderungen verwendet werden muss (Teil 1), sowie ein mögliches Musterformular bzw. eine Dokumentationshilfe zur schichtbezogenen Dokumentation (Teil 2).

2.3 Änderungen am Beschlussentwurf aus dem Stellungnahmeverfahren

Im Folgenden werden die Anpassungen und Änderungen des Beschlusses sowie der Anlage 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. Die folgenden Änderungen des Beschlussentwurfes wurden aufgrund der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen vorgenommen:

- In **§ 3 Absatz 1** wird Position B übernommen
- In **§ 5 Absatz 1** wird Position A übernommen
- **§ 7 Absatz 1** wird wie folgt gefasst:
„⁴Die Behandlungseinrichtung, in der die Therapieentscheidung für und die Anwendung von Eladocagene exuparovec erfolgt, ~~muss entsprechende Ressourcen~~ verhalten soll sicherstellen, damit dass Patientinnen und Patienten mit AADC-Mangel mit Überweisung aufgrund des Nachweises einer Mutation des DDC-Gens innerhalb von vier Wochen nach Kontaktaufnahme vorstellig werden können.“
- In **§ 9 Absatz 4** wird Position A übernommen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen neue bzw. geänderte Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo. Hieraus resultieren jährliche Bürokratiekosten in Höhe von 6 473 Euro.

Die ausführliche Berechnung der Bürokratiekosten findet sich in der Anlage 1 zu den Tragenden Gründen.

4. Verfahrensablauf

Der G-BA hat am 20. Oktober 2022 für den Wirkstoff Eladocagene exuparovec bei Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel die Einleitung eines Beratungsverfahrens gemäß 9. Kapitel § 5 Verfo zu einem Beschluss gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS) beschlossen.

Über die Änderung der ATMP-QS-RL wurde in einer Arbeitsgruppe beraten, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertreterinnen und Vertretern der Patientenorganisationen zusammensetzt.

An den Sitzungen wurden gemäß § 136 Absatz 3 SGB V i.V.m. mit 9.Kapitel § 2 Absatz 2 der Verfo der Verband der privaten Krankenversicherung, die Bundesärztekammer, der Deutsche Pflegerat und die Bundespsychotherapeutenkammer beteiligt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in der Sitzung am 27. Februar 2024 nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 in Verbindung mit 9. Kapitel § 6 Absatz 2 der Verfo die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die Frist zur Abgabe der Stellungnahmen war der 2. April 2024. Die mündliche Anhörung wurde am 22. April 2024 durchgeführt.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 2. April 2024 beraten und die abschließende Beratung der Beschlussvorlage erfolgte in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Mai 2024.

Dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) wurden mit Schreiben vom 06. Mai 2024 die Beschlussunterlagen zur Benehmenserstellung über den Entwurf zur Erstfassung Anlage der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V zugeleitet. Mit Schreiben des PEI vom 04. Juni 2024 wurde das Benehmen hergestellt.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 die Änderung der ATMP-QS-RL beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Plenum	20. Oktober 2022	Beschluss zur die Einleitung eines Beratungsverfahrens gemäß 9. Kapitel § 5 VerFO
AG ATMP QS	27. Juli 2023 26. September 2023 20. Oktober 2023 30. November 2023 14. Dezember 2023 25. Januar 2024	Beratung zur Erstfassung der Anlage V der ATMP-QS-RL
Unterausschuss Arzneimittel	27. Februar 2024	Beratung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Erstfassung der Anlage V der ATMP-QS-RL
Unterausschuss Arzneimittel	22. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen und Durchführung der mündlichen Anhörung
AG ATMP QS	25. April 2024	Beratung über die Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2024	Beratung der Beschlussvorlage zur Erstfassung der Anlage V der ATMP-QS-RL
Plenum	20. Juni 2024	Beschlussfassung

Anhang 1 - Bürokratiekostenermittlung zum Beschluss über die Änderung der ATMP-QS-RL: Erstfassung der Anlage V – Eladocagene exuparvovec bei Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel

Gemäß § 91 Abs. 10 SGB V ermittelt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die infolge seiner Beschlüsse zu erwartenden Bürokratiekosten und stellt diese in den Beschlussunterlagen nachvollziehbar dar. Hierzu identifiziert der G-BA gemäß Anlage II 1. Kapitel Verfo die in den Beschlussentwürfen enthaltenen neuen, geänderten oder abgeschafften Informationspflichten für Leistungserbringer.

Der vorliegende Beschluss regelt Qualitätsanforderungen bei der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Eladocagene exuparvovec bei Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel und in diesem Zusammenhang lassen sich neue Informationspflichten für die Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer identifizieren:

I. Anzeige- und Nachweisverfahren

Gemäß § 10 bzw. § 16 des Allgemeinen Teils der ATMP-QS-RL ist die Einhaltung der strukturellen Mindestanforderungen nach § 10 Absatz 2 von im Besonderen Teil qualitätsgesicherten ATMP gegenüber den Landesverbänden der Krankenkassen und den Ersatzkassen bzw. der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung (KV) anzuzeigen. Im Fall der Anwendung von Eladocagene exuparvovec bei Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel sind die Checklisten nach Anhang 2 Teil 1 und Anhang 3 Teil 1 zu übermitteln. Zur Evaluation gemäß § 21 des Allgemeinen Teils ist zusätzlich auch die Checkliste nach Anhang 2 Teil 2 zu vorzulegen (§ 10 Absatz 4). Darüber hinaus sind dem Medizinischen Dienst, der örtlich für das zu begutachtende Behandlungseinrichtung zuständig ist, die Checklisten sowie die SOP gemäß § 7 zu übermitteln.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die für die Erfüllung des Anzeigeverfahrens erforderlichen Standardaktivitäten. Die darin aufgeführten Minutenwerte orientieren sich weitgehend an den Zeitwerten, die in der Standardkosten-Modell-Zeitwerttabelle vorgegeben werden und an Aufwandseinschätzung mit ähnlichen Dokumentationsverpflichtungen:

Tabelle 1: Abbildung der für die Erfüllung des Anzeige- und Nachweisverfahrens erforderlichen Standardaktivitäten

Standardaktivität	Min	Qualifikationsniveau	Bürokratiekosten je Einrichtung
Einarbeitung in die Informationspflicht	60	hoch (59,1 €/h)	59,10
Beschaffung der Daten	90	hoch (59,1 €/h)	88,65
Formulare ausfüllen (Ausfüllen der Checkliste)	30	hoch (59,1 €/h)	29,55
Überprüfung der Daten und Eingaben	30	hoch (59,1 €/h)	29,55
Fehlerkorrektur (in 10% der Fälle)	10	hoch (59,1 €/h)	9,85
Datenübermittlung (Übermittlung der Checkliste)	1	einfach (22,9 €/h)	0,38
Archivieren	2	einfach (22,9 €/h)	0,76
Gesamt	223		217,84

Mit der Nachweiserbringung gehen somit Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 217,84 Euro einher. Gegenwärtig ist ein Krankenhaus bekannt, welches Patientinnen und Patienten mit Eladocagene exuparvovec bei Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel behandelt. Es liefern weitere sechs Krankenhäuser Daten an das iNTD-Register, die potenziell für die Anwendung von Eladocagene exuparvovec geeignet sind. Legt man diese mögliche Anzahl zugrunde, entstehen aus dem Anzeige- bzw. Nachweisverfahren jährliche Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 1.525 Euro (7 x 217,84 Euro).

Gemäß § 10 des Allgemeinen Teils der ATMP-QS-RL führt der Medizinische Dienst nach einer erfolgten Anzeige eine Begutachtung auf Grundlage von Abschnitt 4 der Richtlinie zu Kontrollen des Medizinischen Dienstes (MD-QK-RL) durch. Kommt der MD nach einer Kontrolle zu dem Ergebnis, dass alle Mindestanforderungen erfüllt werden, wird die Einhaltung dieser Anforderungen ab dem Kontrollzeitpunkt für zwei Jahre als erfüllt angesehen.

Unter Anwendung der im Standardkosten-Modell enthaltenen Standardaktivitäten und Minutenwerte lässt sich für das einer angemeldeten Kontrolle vor Ort entsprechende Nachweisverfahren folgender Aufwand je Fall schätzen:

Tabelle 2: Nach MD-QK-RL erforderlichen Standardaktivitäten

Standardaktivität	Minutenwert
Einarbeitung in die Informationspflicht (§ 9 Abs. 1 Teil A MD-QK-RL)	120
Beschaffung von Daten (§ 9 Abs. 3 Teil A MD-QK-RL)	120
Formulare ausfüllen, Beschriftung, Kennzeichnung (hier: Terminvereinbarung gemäß § 9 Abs. 2 Teil A MD-QK-RL)	30
Interne Sitzungen (Krankenhausinterne Vorbereitung des Kontrolltermins)	480
Externe Sitzungen (§ 9 Abs. 4 u. Abs. 6/7 Teil A MD-QK-RL)	480
Kopieren, Archivieren, Verteilen (Vervielfältigung der kontrollrelevanten Unterlagen)	15
Weitere Informationsbeschaffung im Falle von Schwierigkeiten mit den zuständigen Stellen	60
Gesamt	1.305

Aus dieser ex ante-Schätzung ergibt sich je Nachweisverfahren ein zeitlicher Aufwand von 1.305 Minuten bzw. 21,75 Stunden je Einrichtung, was Bürokratiekosten in Höhe von jeweils geschätzt 1.285 Euro (59,1 Euro x 21,75) entspricht. Wie bereits ausgeführt, führt nur ein Krankenhaus diese Therapie durch, dem damit bürokratische Aufwände infolge der Prüfung durch den Medizinischen Dienst entstehen. Zieht man alle sieben potenziell geeigneten Krankenhäuser heran, so entstehen insgesamt Bürokratiekosten in Höhe von 8.995 Euro (7 x 1.285 Euro). Geht man davon aus, dass eine Prüfung alle zwei Jahre stattfindet, ergeben sich somit jährliche Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 4.498 (8.995 Euro / 2) Euro.

II. Registerteilnahme

Die Behandlungseinrichtungen sind im Rahmen der Anwendung von Eladocagene exuparvovec bei Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel gemäß § 8 in der Verpflichtung ihre Teilnahme an einem geeigneten Register nachzuweisen. Patientinnen und

Patienten sind vor der Behandlung Möglichkeit zur Teilnahme aufzuklären und die Information ist in der Patientenakte zu dokumentieren.

Die Dokumentation des klinischen Zustands der Patientin oder des Patienten und der abstimmtten Behandlungskonzepte, der Aufklärung und Beratung und weiterer durch den Normtext geregelten Einträge in den einzelnen Patientenakten erfolgt ohnehin regulär; insofern löst die entsprechende Vorgabe der Dokumentation in der Patientenakte keine zusätzlichen Bürokratiekosten aus.

III. Überprüfung der Einhaltung von Qualitätsanforderungen der Hochschulambulanzen und zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassene oder ermächtigte Leistungserbringer im Rahmen der Nachsorge

Gemäß §§ 11, 12 ist die Einhaltung der Anforderungen an die nachsorgenden Behandlungseinrichtungen gemäß § 9 durch zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassene oder ermächtigte Leistungserbringer oder Hochschulambulanz bzw. vor- oder nachstationäre Versorgung nach § 115a SGB V mittels Checkliste nach Anhang 4 Teil 1 oder 2 gegenüber der zuständigen Stelle anzuzeigen. In den ersten zwei Jahren der Nachsorge muss die Nachsorge alle sechs Monate in der Behandlungseinrichtung erfolgen, in der die Behandlung mit dem ATMP erfolgt ist. Ab dem dritten Jahr findet die Nachsorge einmal jährlich statt. Der Nachbeobachtungszeitraum umfasst mindestens 15 Jahre. Da es sich um einfache Checklisten handelt, wird der Aufwand für die Überprüfung der Einhaltung der Mindestanforderungen im ambulanten Bereich wie folgt einordnet:

Tabelle 3: Abbildung der für die ambulante Nachsorge erforderlichen Standardaktivitäten

Standardaktivität	Min	Qualifikationsniveau	Bürokratiekosten je Einrichtung
Einarbeitung in die Informationspflicht	30	hoch (59,1 €/h)	29,55
Beschaffung der Daten	30	hoch (59,1 €/h)	29,55
Formulare ausfüllen (Ausfüllen der Selbstauskunft des Leistungserbringers)	10	hoch (59,1 €/h)	9,85
Überprüfung der Daten und Eingaben	5	hoch (59,1 €/h)	4,93
Datenübermittlung	1	einfach (22,9 €/h)	0,38
Kopieren, Archivieren, Verteilen	2	einfach (22,9 €/h)	0,76
Gesamt	78		75,02

Für die Nachsorge wird davon ausgegangen, dass hier die sechs potenziell geeigneten Krankenhäuser mit Hochschulambulanzen die Einhaltung der Anforderungen anzeigen werden. Daraus resultieren Bürokratiekosten in Höhe von 450 Euro (6 x 75,02 Euro).

IV. Zusammenfassung

Insgesamt ergeben sich aus dem vorliegenden Beschluss jährliche Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 6.473 Euro.

Tabelle 4: Zusammenfassende Übersicht

Informationspflicht	Bürokratiekosten
Anzeige-/Nachweisverfahren (gemäß § 10)	1.525 Euro
Qualitätskontrolle durch den Medizinischen Dienst nach MDK-QK-RL (gemäß § 10)	4.498 Euro
Überprüfung der Einhaltung von Qualitätsanforderungen im Rahmen der Nachsorge (gemäß § 9)	450 Euro

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken