

**Bitte beachten Sie:** Wenn Sie damit einverstanden sind, dass die Seiten 2 und 3 mitveröffentlicht werden, setzen Sie bitte das entsprechende Häkchen auf Seite 2 bzw. Seite 3. Sollten Sie nicht damit einverstanden sein, wird der Vorschlag ab Seite 4, also ab hier, veröffentlicht.

**3. Prägnante Kurzbeschreibung Ihres Vorschlags (max. 85 Zeichen inkl. Leerzeichen) \***

Neuer Kode für Genersatztherapie für Patienten mit spinaler Muskelatrophie Typ I

**4. Mitwirkung der Fachverbände \***

(siehe **Hinweise** am Anfang des Formulars)

- Es liegen keine schriftlichen Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der Fachverbände vor.
- Dem DIMDI werden zusammen mit dem Vorschlag schriftliche Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der folgenden Fachverbände übersendet.

Bitte entsprechende Fachverbände auflisten:

**5. Der Vorschlag betrifft ein Verfahren, das durch die Verwendung eines bisher nicht spezifisch kodierbaren Medizinproduktes charakterisiert ist \***

- Nein
- Ja

**a. Name des Medizinproduktes und des Herstellers (Ggf. mehrere. Falls Ihnen ähnliche Produkte bekannt sind, führen Sie diese bitte auch auf.)**

**b. Datum der letzten CE-Zertifizierung und Zweckbestimmung laut Gebrauchsanweisung**

## 6. Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags \*

(ggf. inkl. Vorschlag für (neue) Schlüsselnummern, Klassentitel, Inklusiva, Exklusiva, Hinweise und Klassifikationsstruktur; bitte geben Sie ggf. auch Synonyme und/oder Neuuzuordnungen für das Alphabetische Verzeichnis an)

Es gibt aktuell keinen OPS-Code der die Gabe einer Genersatztherapie für Patienten mit spinaler Muskelatrophie Typ I abbildet. Für die Darstellung dieser neuen Behandlungsmöglichkeit schlagen wir die Ergänzung des OPS-Katalogs durch den folgenden Code vor:

8-01 Applikation von Medikamenten und Nahrung

8-019 Genersatztherapie in Neugeborenen und Kleinkindern

Hinweis: Der verabreichte Wirkstoff ist gesondert zu kodieren (Kapitel 6-00b)

8-019.0 intravenös, als Einzeldosis

Parallel dazu sollte die zusätzliche Implementierung eines Kodes in Kapitel 6 "Arzneimittel" für das voraussichtlich von der EMA zugelassene Produkt AVXS-101 (Onasemnogen abeparvovec) in Erwägung gezogen werden:

6-00b Applikation von Medikamenten, Liste 11

6-00b.0 Onasemnogen abeparvovec, intravenös

Der Registrierungsprozess wurde in Europa, Japan und den USA eingeleitet. Die EMA/EC-Zulassung wird in der zweiten Jahreshälfte 2019 erwartet.

## 7. Problembeschreibung und Begründung des Vorschlags

### a. Problembeschreibung \*

Onasemnogen abeparvovec (AVXS-101) ist eine einmalig zu verabreichende Genersatztherapie, die zur Behandlung der pädiatrischen spinalen Muskelatrophie (SMA) entwickelt wird. Onasemnogen abeparvovec wirkt schnell und zielt darauf ab, die zugrunde liegende Ursache von SMA Typ I (SMA1) zu behandeln, indem ein funktionelles menschliches SMN-Gen Säuglingen und Kleinstkindern (d.h. Kleinkindern unter zwei Jahren) zugeführt wird, die unbehandelt nicht länger als zwei Jahre überleben würden. Ein weiterer schneller und irreversibler Verlust von Motoneuronen wird verhindert. Wenn die Verabreichung vor Auftreten von Symptomen erfolgt, besteht die Möglichkeit, dass die neue Behandlung Manifestationen der Erkrankung verhindern kann.

Die spinale Muskelatrophie ist eine seltene Krankheit (orphan disease), die etwa 1 von 10.000 Lebendgeburten betrifft. Betroffen sind typischerweise Neugeborene oder Säuglinge, bei denen - zunächst gesund wirkend und symptomfrei zur Welt gekommen - in den ersten Lebensmonaten allgemeine Schwäche, verminderter Muskeltonus und Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme und beim Atmen auftreten. Die Diagnose von SMA basiert auf der Kombination aus klinischen Symptomen, dem Alter bei Krankheitsbeginn und Gentests, die sowohl den Verlust des SMN1-Gens bestätigen als auch die Anzahl der Kopien des SMN2-Backup-Gens feststellen. Die Lebenserwartung der Patienten ist sehr begrenzt, da die überwiegende Mehrheit der SMA-Typ-I-Patienten vor dem Alter von 2 Jahren an chronischer respiratorischer Insuffizienz stirbt, die in der Regel durch eine akute Atemwegserkrankung verschlimmert wird.

Onasemnogen abeparvovec wird intravenös an Säuglinge und Kleinstkinder mit einem Gewicht von <8,5 kg zur Behandlung von SMA Typ I verabreicht. Neben dem Überwinden der Blut-Hirn-Schranke und dem Erreichen von Motoneuronen des zentralen Nervensystems im gesamten Rückenmark und Gehirn kann die systemische Verabreichung der AAV9-vermittelten Genersatztherapie zusätzlich von Vorteil sein, da das SMN-Protein universell exprimiert wird und SMA Typ I mehrere Systeme außerhalb des zentralen Nervensystems betrifft (z.B. das autonome und das enterische Nervensystem, das Herz-Kreislauf-System und die Bauchspeicheldrüse), zusammen mit vielen Zelltypen (z.B. Herz, Bauchspeicheldrüse und Skelettmuskel), die als von der Krankheit betroffen angesehen werden.

Die neue Behandlung ist die erste ihrer Art, d.h. eine Einzeldosis-Genersatztherapie für SMA Typ I mit

dem Potenzial, das Fortschreiten der Erkrankung zu stoppen und so die Entstehung von Manifestationen der Erkrankung zu verhindern. Da es wichtig ist, eine adäquate SMN-Proteinexpression wiederherzustellen, um den Krankheitsverlauf so früh wie möglich zu stoppen (da einmal zerstörte Motoneurone nicht wiederhergestellt werden können), erhalten die Patienten die Behandlung fast sofort nach Bestätigung der Diagnose.

Erste klinische Daten zeigen ein enormes Potenzial der neuen Behandlung:

Eine Studie zur Genersatztherapie an Säuglingen und Kleinstkindern mit SMA Typ I, die eine Einzeldosis Onasemnogen abeparvovec erhielten, testete den neuen Ansatz erstmals (Mendell et al. 2017, Al-Zaidy et al. 2018). Die Studienpopulation bestand aus symptomatischen Kindern mit SMA Typ I, die alle jeweils 2 Kopien von SMN2 hatten. Der primäre Zielparameter der Studie war die Sicherheit, der sekundäre Zielparameter war die Zeit bis zum Tod oder die Notwendigkeit einer permanenten Beatmung.

Alle Patienten waren am Ende der 24-monatigen Nachbeobachtungszeit am Leben und benötigten keine Dauerbeatmung (d.h. Tracheostomie oder Notwendigkeit von 16 oder mehr Stunden Atemunterstützung pro Tag), verglichen mit einer Überlebensrate (d.h. Vermeidung von Tod oder Dauerbeatmung) von 8% im Alter von 20 Monaten in einer historischen Kohorte (Mendell et al. 2017, Al-Zaidy et al. 2018). Von den 12 Patienten, die die vorgeschlagene therapeutische Dosis erhalten hatten, konnten 11 ohne Unterstützung sitzen, 9 konnten sich drehen, 11 oral Nahrung aufnehmen sowie sprechen und 2 konnten frei gehen; bei unbehandelten Kindern mit SMA Typ I wäre das Erreichen dieser motorischen Meilensteine nicht erwartet worden. Die behandlungsbedingten Nebenwirkungen waren klinisch asymptomatisch erhöhte Serum-Aminotransferase-Spiegel, die bei 4 Patienten im ersten Monat nach der Gabe auftraten und durch Prednisolongabe erfolgreich gesenkt wurden. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die neue Behandlung in ihrer Studie zu einem längeren Überleben, einem beispiellosen Erreichen motorischer Meilensteine und einer besseren motorischen Funktion führte als in historischen Kohorten (Mendell et al. 2017, Al-Zaidy et al. 2018). Zusätzlich wurden in der abschließenden Ergebnisauswertung eine reduzierte Hospitalisierungsrate und kürzere durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer gegenüber historischen Kohorten beobachtet (Al-Zaidy et al. 2018).

Diese neue Therapie wird in Deutschland voraussichtlich ab der zweiten Jahreshälfte 2019 zur Verfügung stehen und für die Administration des neuen Produkts steht derzeit kein OPS-Kode zur Verfügung.

Im aktuellen OPS-Katalog gibt es nur Restklassenkodes in unspezifischen OPS-Kodekapiteln, die in einer Zwischenphase verwendet werden könnten. Solche Codes sind (gemäß OPS 2019):

8-020 Therapeutische Injektion

8-020.x↔ Sonstige

8-020.y N.n.bez.

und

5-936 Verwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien

Inkl.: Chondrozyten-Präparate

5-936.1 Internationale Zulassung

Hinw.: Dieser Zusatzcode ist für die Verwendung von Gentherapeutika, somatischen Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten (Tissue-Engineering-Produkte) mit einer Zulassung entsprechend der Verordnung Nr. 1394/2007 des europäischen Parlaments und des Rates anzugeben

Als weitere Einschränkung und da dieses Kapitel nur für Zusatzcodes gilt, besagt der OPS-Katalog für Kapitel 5-9 Folgendes: „Die folgenden Positionen sind ausschließlich zur Kodierung von Zusatzinformationen zu Operationen zu benutzen, sofern sie nicht schon im Code selbst enthalten sind. Sie dürfen nicht als selbständige Codes benutzt werden und sind nur im Sinne einer

Zusatzkodierung zulässig“.

Insgesamt bietet daher keiner dieser Codes das Potenzial, die Anwendung der neuen Behandlung zu dokumentieren. Daher ist ein neuer Code notwendig.

**b. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der Entgeltsysteme relevant? \***

Die neue Methode ist eine neuartige Therapie, da es sich um die erste verfügbare Genersatztherapie mit einmaliger Verabreichung für die beschriebene Patientenpopulation handelt.

Obwohl die Therapie als ca. 60-minütige Infusion verabreicht wird, bei der in den über 50 bisher behandelten Säuglingen keine signifikanten akuten Komplikationen beobachtet wurden (Clinical trials.gov (Stand 21.01.2019)), wird die neue Behandlung aufgrund der Neuartigkeit dieses Ansatzes und der Umstände (Patientenalter, mögliche Symptome der Grunderkrankung mit Notwendigkeit zu unterstützender Behandlung, etc.) in Deutschland zunächst ausschließlich im Krankenhaus verfügbar sein. Daher wird vor allem das G-DRG-System von dieser Methode und ihren Kosten betroffen sein (siehe Abschnitte 7d/7f).

Da die Kosten von Onasemnogen abeparvovec die DRG-Erlöse voraussichtlich deutlich übersteigen werden, ist eine spezifische Kodierung für die Erfassung im NUB-Prozess sowie später für die Kostenkalkulation und eine angemessene Berücksichtigung innerhalb der G-DRG-Systematik, z.B. als Zusatzentgelt, erforderlich. Die vorgeschlagene Änderung des OPS würde eine angemessene Dokumentation und Darstellung der Prozedur im G-DRG-System ab 2020 ermöglichen.

**c. Verbreitung des Verfahrens \***

- Standard (z.B., wenn das Verfahren in wissenschaftlichen Leitlinien empfohlen wird)
- Etabliert (z.B., wenn der therapeutische Stellenwert in der Literatur beschrieben ist)
- In der Evaluation (z.B., wenn das Verfahren neu in die Versorgung eingeführt ist)
- Experimentell (z.B., wenn das Verfahren noch nicht in die Versorgung eingeführt ist)
- Unbekannt

**Angaben zu Leitlinien, Literatur, Studienregistern usw. (maximal 5 Angaben)**

Al-Zaidy S, Pickard AS, Kotha K, Alfano LN, et al. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatr Pulmonol.* 2019 Feb; 54(2):179-185. doi: 10.1002/ppul.24203. Epub 2018 Dec 12.

Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017 Nov 2; 377(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1706198.

NCT03461289 Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STRIVE-EU) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03461289>

NCT03306277 Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STRIVE) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03306277?term=STRIVE&rank=1>

NCT03505099 Pre-Symptomatic Study of Intravenous AVXS-101 in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of SMN2 (SPR1NT) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505099?term=SPR1NT&rank=1>

**d. Kosten (ggf. geschätzt) des Verfahrens \***

Die Kosten der Prozedur setzen sich zusammen aus den Kosten für die Genersatztherapie (Einzeldosis, intravenös) und der damit verbundenen klinischen Überwachung.

**e. Fallzahl (ggf. geschätzt), bei der das Verfahren zur Anwendung kommt \***

Es wird geschätzt, dass es in deutschen Krankenhäusern 30-45 Fälle pro Jahr geben wird.

**f. Kostenunterschiede (ggf. geschätzt) zu bestehenden, vergleichbaren Verfahren (Schlüsselnummern) \***

Die Behandlung mit der neuen, einmalig zu verabreichenden Genersatztherapie Onasemnogen abeparvovec für SMA-Typ-I-Patienten wird stationär durchgeführt, um Patienten nach der Verabreichung des Produkts überwachen und (je nach Krankheitsmanifestation zum Zeitpunkt der Behandlung) Patienten mit möglicherweise vorhandenen SMA-Symptomen versorgen zu können. Wie bereits erläutert, wird jedoch erwartet, dass die neue Therapie so schnell wie möglich nach einer bestätigten Diagnose beginnt, d.h. in einem frühen Stadium der Erkrankung mit weniger fortgeschrittenen Symptomen im Vergleich zu vielen Patienten, die derzeit im Krankenhaus behandelt werden.

Ohne klinisch relevante Nebenwirkungen oder zusätzliche Behandlungen, die nicht mit SMA zusammenhängen, wird ein Krankenhausaufenthalt von wenigen Tagen erwartet. Gemäß den

bekanntem Patientenmerkmalen (ICD-10 G12.0, Alter von max. bis zu 2 Jahren) sowie typischerweise angewandten, unterstützenden Verfahren und da kein spezifischer OPS mit Gruppierungsrelevanz zur Verfügung steht, um die neue Behandlung zu kodieren, wird höchstwahrscheinlich eine DRG aus der Basis-DRG-Gruppe B85\* resultieren. In der einfachsten Form wird es B85D sein, die anwendbar ist:

B85D - Degenerative Krankheiten des Nervensystems ohne hochkomplexe Diagnose, ohne äußerst schwere oder schwere CC oder ein Belegungstag, ohne komplexe Diagnose

UGVD: 2 Tage – OVVD: 11 Tage

Bei BFW 2019 und Erreichen der UGVD: 2.594,92 €

Weitere DRGs aus derselben Basis-DRG-Gruppe sind weniger wahrscheinlich, da diese typischerweise komplexere Fälle mit einem signifikanten Fortschreiten der Erkrankung und damit verbundenen Symptomen darstellen.

Die Kostendifferenz der neuen Therapie gegenüber etablierten, unterstützenden Maßnahmen (deren Kosten durch die üblicherweise resultierende DRG B85D repräsentiert sind (vgl. G-DRG-Report-Browser 2019)) entspricht den Kosten für das Produkt Onasemnogen abeparvovec.

**g. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der externen Qualitätssicherung relevant? \***

(Vorschläge, die die externe Qualitätssicherung betreffen, sollten mit der dafür zuständigen Organisation abgestimmt werden.)

-

**8. Sonstiges**

(z.B. Kommentare, Anregungen)

Referenzen:

Clinical trials.gov (Stand 21.01.2019)

[https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Spinal+Muscular+Atrophy&term=gene+therapy%2C+avxs-101&type=&rslt=&age\\_v=&gndr=&intr=&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&strd\\_s=&strd\\_e=&prcd\\_s=&prcd\\_e=&sfpd\\_s=&sfpd\\_e=&lupd\\_s=&lupd\\_e=&sort=](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Spinal+Muscular+Atrophy&term=gene+therapy%2C+avxs-101&type=&rslt=&age_v=&gndr=&intr=&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=)

Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017 Nov 2;377(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1706198