

Titel

SMA – time is motor neuron: Herausforderungen bei der praktischen Umsetzung der Gentherapie

Merkenschlager A¹, Bernhard MK¹, Arelin M¹, Abou Jamra R², Ceglarek U³, Kiess W¹, Gburek-Augustat J¹

1 University Hospital for Children and Adolescents, Leipzig, Saxony, Germany

2 Department of Human Genetics, University of Leipzig, Leipzig, Saxony, Germany

3 Institute of Laboratory Medicine, Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, University Hospital, Leipzig, Saxonia, Germany

Einleitung und Ziel

Durch die Zulassung der Gentherapie mit Onasemnogene Apeparvovec (Zolgensma) steigt der Benefit des geplanten Neugeborenen – Screenings (NGS) auf spinale Muskelatrophie (SMA). Dennoch stehen selbst große neuropädiatrische Zentren vor Herausforderungen bei der raschen Umsetzbarkeit dieser Kosten-intensiven Therapieoption (ca. 2.3 Millionen Euro), da als Ziel bei Säuglingen mit 2 oder 3 SMN2-Kopien als Zeithorizont eine Therapieeinleitung bis zum 20. Lebensstag definiert ist (DGM und GNP).

Methodik

Wir möchten hier an dem Beispiel der frühen Gentherapie (2. Lebensmonat) bei einem früh symptomatischen Säugling mit 2 SMN2-Kopien auf die zu erwartenden praktischen Umsetzungsschwierigkeiten der Gentherapie nach positivem NGS auf SMA hinweisen und im Kontext des G-BA Beschlusses diskutieren.

Resultate

Das Fallbeispiel zeigt die komplexen Voraussetzungen für die Therapie mit Zolgensma: Vertrag zwischen Institution und Hersteller, personelle Vorbedingungen, Schulung von ärztlichem und pflegerischem Team, logistische Bedingungen der institutionellen Apotheke; es beleuchtet die einzelnen Phasen von Diagnosestellung bis zur zeitnahen Einleitung der Therapie: Information der Eltern und Einwilligungen, Prüfung des klinischen und genetischen Befundes, genetische Konfirmationsdiagnostik, AAV9-Serologie, Antragstellung beim Kostenträger, interne Abstimmung mit Controlling und Rechtsabteilung, Auslösung der Bestellung, zeitliche Koordination von Bestellung mit Hersteller, Apotheke und Station, Ausschluss von Kontraindikationen bis zur Applikation. In der Post-Applikationsphase zunächst stationäre, dann engmaschige ambulante Verlaufskontrolle, um Wirkung und potentiell lebensbedrohliche UAW zu erkennen und zu behandeln.

Schlussfolgerung

Es ist zu erwarten, dass der Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) dazu führen wird, dass einige Zentren sich aufgrund der hohen ökonomischen Risiken und des dargestellten logistischen Aufwandes aus der Versorgung zurückziehen, andere Zentren aus Gründen der Nicht-Erfüllung der hohen Auflagen für die regionale Versorgung nicht mehr zur Verfügung stehen. Dadurch könnte das Ziel gefährdet sein, den Familien ein Behandlungszentrum in einer Distanz von < 150 km anzubieten. Dies könnte einerseits zu Engpässen bei der möglichst frühen Applikation der Substanz führen, andererseits könnte der Zusammenschluss von universitären neuropädiatrischen Zentren in bevölkerungsschwächeren Flächenländern zu SMA Kompetenzzentren mit unterschiedlichen Standorten aber gemeinsamer Betreuungsplattform hier eine gute Alternative sein.

Title

SMA - time is motor neuron: challenges in the practical implementation of gene therapy

Merkenschlager A1, Bernhard MK1, Arelin M1, Abou Jamra R2, Ceclarek U3, Kiess W1, Gburek-Augustat J1

1 University Hospital for Children and Adolescents, Leipzig, Saxony, Germany

2 Department of Human Genetics, University of Leipzig, Leipzig, Saxony, Germany

3 Institute of Laboratory Medicine, Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, University Hospital, Leipzig, Saxonia, Germany

Introduction and Aim

The approval of gene therapy with onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) increases the benefit of planned newborn screening (NGS) for spinal muscular atrophy (SMA). Nevertheless, even large neuropediatric centers face challenges in the rapid feasibility of this cost-intensive therapeutic option (approx. 2.3 million Euros), as the target time horizon for infants with 2 or 3 SMN2 copies is defined as therapy initiation by day 20 of life (DGM and GNP).

Methodology

Using the example of early gene therapy (2nd month of life) in an early symptomatic infant with 2 SMN2 copies, we would like to point out the expected practical implementation difficulties of gene therapy after positive NGS for SMA and discuss them in the context of the G-BA decision.

Results

The case study shows the complex prerequisites for therapy with Zolgensma: contract between institution and manufacturer, personnel prerequisites, training of medical and nursing team, logistic conditions of the institutional pharmacy; it highlights the individual phases from diagnosis to prompt initiation of therapy: Information of parents and consents, evaluation of clinical and genetic findings, genetic confirmation diagnostics, AAV9 serology, application to the health insurance company, internal coordination with controlling and legal department, initiation of order, temporal coordination of order with manufacturer, pharmacy and ward, exclusion of contraindications until day of application. In the post-application phase, first inpatient, then close outpatient follow-up to identify and treat effects and potentially life-threatening side effects.

Conclusion

It is to be expected that the decision of the Joint Federal Committee (G-BA) will lead to some centers withdrawing from care due to the high economic risks and the logistical effort outlined, while other centers will no longer be available for regional care for reasons of non-compliance with the high requirements. This could jeopardize the goal of offering families a treatment center within a distance of < 150 km. On the one hand, this could lead to bottlenecks in the earliest possible application of the substance; on the other hand, the merger of university neuropediatric centers in less populous territorial states to form SMA competence centers with different locations but a common care platform could be a good alternative here.

An E-Mail: Marie-Katrin.Hoehndorf@medizin.uni-leipzig.de