

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
die Einleitung eines Beratungsverfahrens:

Änderung der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der  
Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien  
gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS-RL):  
Gentherapien bei Hämophilie

Vom 16. Juni 2022

## Inhalt

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

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 136a Absatz 5 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (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 SGB V für die vertragsärztliche Versorgung und für zugelassene Krankenhäuser Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes (AMG) 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 ATMP im Sinne von § 4 Absatz 9 AMG 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

Das Zulassungsverfahren für das ATMP Valoctogen roxaparovec mit dem Anwendungsgebiet „Treatment of severe haemophilia A.“ ist am 15. Juli 2021 bei der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) gestartet:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-19-22-july-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-19-22-july-2021_en.pdf) [Stand 07.10.2021]

[https://www.ema.europa.eu/documents/report/applications-new-human-medicines-under-evaluation-chmp-may-2022\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/report/applications-new-human-medicines-under-evaluation-chmp-may-2022_en.xlsx) [Stand 16.05.2022]

Das Zulassungsverfahren für das ATMP Etranacogene dezaparovec mit dem Anwendungsgebiet „Treatment of adults with Haemophilia B (congenital Factor IX deficiency) and with a preexisting neutralising anti-AAV5 antibody titre below 1:700 to reduce the frequency of bleeding episodes and the need for Factor IX replacement therapy.“ ist am 24. März 2022 bei der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) gestartet:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-21-24-march-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-21-24-march-2022_en.pdf) [Stand 31.05.2022];

[https://www.ema.europa.eu/documents/report/applications-new-human-medicines-under-evaluation-chmp-may-2022\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/report/applications-new-human-medicines-under-evaluation-chmp-may-2022_en.xlsx) [Stand 16.05.2022]

In den Beratungen über die Einleitung eines Beratungsverfahrens zu einer Änderung der ATMP-QS-RL gemäß § 136a Absatz 5 SGB V wurde festgestellt, dass bei Gentherapien bei Hämophilie die korrekte Indikationsstellung und Identifikation von Patientinnen und Patienten, welche für die Gentherapie in Frage kommen, einen wichtigen Faktor für den Erfolg der Therapie der vorliegenden ATMP darstellt. Die Indikationsstellung beinhaltet dabei auch die Interpretation genetischer Befunde.

Sowohl die Behandlung mit der Gentherapie als auch die Nachsorge der Patientinnen und Patienten erfordert Expertise, da es im Rahmen der Therapie z.B. zu Immunreaktionen kommen kann, welche die Wirkung der Gentherapie und damit den Therapieerfolg gewähren

können. Zum Monitoring und zur Behandlung solcher Folgekomplikation ist eine hohe eigene Erfahrung bzw. ein enger Austausch mit der Behandlungseinrichtung, in der die Therapie stattgefunden hat, nötig.

Dafür sollte vorhandene Expertise von bereits zertifizierten und hoch spezialisierte Zentren genutzt werden.

Die AG ATMP QS des Unterausschusses Arzneimittel wird damit beauftragt einen entsprechenden Beschlussentwurf zur Änderung der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie) zu erarbeiten und dem Unterausschuss vorzulegen.

### **3.      **Verfahrensablauf****

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Beratungsverfahrens zu einer Änderung der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS-RL) hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG AMTP QS) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

An den Sitzungen der AG und des Unterausschusses wurden der Verband der privaten Krankenversicherung (PKV), die Bundesärztekammer (BÄK) sowie der Deutsche Pflegerat (DPR) gemäß §§ 136a Absatz 5 Satz 5 und 136 Absatz 3 SGB V beteiligt.

Innerhalb der AG ATMP QS am 28. April 2022 wurde ein Expertengespräch durchgeführt. In der AG ATMP QS am 27. Januar 2022 und 30. Mai 2022 sowie im Unterausschuss Arzneimittel am 8. Juni 2022 wurde über die Erforderlichkeit von Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung zu dem ATMP beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 über die Einleitung eines Beratungsverfahrens zu einer Änderung der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS-RL) beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
AG ATMP QS	28. April 2022	Expertengespräch
AG ATMP QS	27. Januar 2022 30. Mai 2022	Beratung über die Einleitung eines Beratungsverfahrens zu einer Änderung der ATMP-QS-RL gemäß § 136a Absatz 5 SGB V
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2022	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage

Plenum	16. Juni 2022	Beschlussfassung
--------	---------------	------------------

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Anhang: Wortprotokoll des Expertengespräches

# Expertengespräch

Sitzung der Arbeitsgruppe „ATMP QS“ des Unterausschusses  
Arzneimittel

**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Gentherapien bei Hämophilie**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 28. April 2022

von 11:03 Uhr bis 12:02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Experten:

Herr Prof. Dr. Oldenburg

Herr Dr. Klamroth

Herr Prof. Dr. Miesbach

Herr Prof. Dr. Wörmann

Beginn der Anhörung: 11:03 Uhr

**Herr Buch:** Herzlich willkommen noch einmal an die Sitzungsteilnehmer und unsere Experten hier in der Arbeitsgruppe ATMP Qualitätssicherung des G-BA, heute zu der Indikation einer Expertenanhörung, nämlich Gentherapien bei Hämophilie A und B. Hier gibt es schon zwei ATMPs, die sich im Zulassungsprozess befinden, nämlich Valoctogene roxaparvovec und Etranacogene dezaparvovec. Aber diese beiden Präparate sind schon im Zulassungsprozess, und daher beschäftigen wir uns hier in der Arbeitsgruppe mit der Frage über qualitätsgesicherte Anforderungen für diese Gentherapien. Zuerst einmal vielen Dank, dass Sie uns heute mit Ihrer Expertise beratend zur Seite stehen, einige von Ihnen schon zum zweiten Mal. Ungefähr vor zwei Jahren haben wir schon einmal ein ähnliches Expertengespräch geführt. In der Zeit ist einiges auf dem Markt und in der Pipeline passiert; daher noch einmal die Anhörung dazu.

Zunächst die Frage an Sie, ob Sie vielleicht einleitend etwas zur Erkrankung bzw. zur momentanen Versorgungslage sagen wollen, und perspektivisch die Frage, wie weit sich die Gentherapien im Versorgungskontext, wie er bei der Hämophilie momentan vorliegt, Ihrer Meinung nach integrieren werden. – Das vielleicht beginnend.

Da wir jetzt mehr Experten haben, wäre es hilfreich, wenn Sie sich im Chat mit einem X melden würden, dann können sowohl die anderen Sitzungsteilnehmer als auch ich gut nachvollziehen wer antworten möchte. – Wer von Ihnen möchte starten?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der Präsident der Fachwelt ist zurzeit Herr Oldenburg. Aber Entschuldigung, ich will mich da nicht einmischen.

**Herr Buch:** Herr Oldenburg, und Herr Klamroth kann danach gerne ergänzen. – Herr Oldenburg, bitte.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg:** Die Versorgungslage ist derzeit so, dass wir in Deutschland in diesen beiden Indikationsbereichen insgesamt 6.000 Patienten haben, davon etwa zweieinhalbtausend, die in dem Sinne ständig behandlungsbedürftig sind, dass sie regelhaft eine Prophylaxe zur Blutungsvermeidung bekommen. Die Prophylaxe besteht in der Gabe des fehlenden Gerinnungsfaktors, entweder des Proteins, oder bei der Hämophilie A gibt es auch einen monoklonalen Antikörper, der die Funktion von Faktor VIII in der Prophylaxe übernehmen kann; das Emicizumab. Seit einigen Jahren gibt es zu den Präparaten mit der Standardhalbwertszeit auch rekombinant modifizierte Präparate mit einer verlängerten Halbwertszeit bei Hämophilie B bis 100 Stunden. Diese Präparate werden in der Regel einmal wöchentlich gegeben. Bei der Hämophilie A hat man eine Verlängerung um das 1,5-Fache auf etwa 18 Stunden. Diese Präparate werden in der Regel zwei- bis dreimal wöchentlich i.v. gegeben.

Das Emicizumab kann im Rahmen der Prophylaxe ein- bis vierwöchentlich gegeben werden, und mit dieser Therapie kann man Blutungen in der Prophylaxe recht gut vermeiden. Die Talspiegel, das heißt das, was an Basisschutz erforderlich ist, hat man vor zwei Jahren in internationalen und nationalen Empfehlungen auf einen Mindestspiegel von 3 bis 5 Prozent erhöht, weil man festgestellt hat, dass in einer lebenslangen Perspektive doch alle Patienten mehr oder weniger ausgeprägte Gelenkveränderungen entwickeln. Man muss jetzt abwarten, ob diese Erhöhung, dieser Talspiegel, dazu geeignet ist, diese Gelenkveränderungen zu verhindern; das weiß man noch nicht. Die Gentherapie erreicht deutlich höhere Talspiegel, zumindest über einen gewissen Zeitraum und wäre damit sicherlich geeignet, solche



Gelenkveränderungen, wenn sie nicht schon eingetreten sind, zu verhindern oder wenn sie eingetreten sind, die Progression abzumildern.

Wenn es zu einer Zulassung der Gentherapie kommt – wir haben eine recht gute Basisversorgung der Hämophilie –, dann ist meines Erachtens nicht damit zu rechnen, dass ein sehr großer Teil der Patienten plötzlich gentherapeutisch behandelt wird, sondern es wird eher eine kleinere Patientengruppe sein, die vielleicht für die Gentherapie besonders geeignet ist. Aber es wird meines Erachtens nicht so sein, dass die Gentherapie dann einem sehr großen Anteil der Patienten zugeführt wird, weil es so gute Alternativtherapien gibt. – So weit vielleicht ein Umriss der derzeitigen Behandlungssituation.

**Herr Buch:** Vielen Dank für die Einleitung. – Wollen die anderen Kollegen etwas ergänzen?

**Herr Dr. Klamroth:** Ich würde es von der Ergänzung her etwas vereinfachen. Bei der Hämophilie fehlt ein Gerinnungsfaktor, und der Schweregrad der Erkrankung ist davon abhängig, wie viel Gerinnungsfaktor noch da ist, und am schwersten sind die betroffen, die gar keinen haben, und die, die ein wenig haben, sind in der Regel leichter betroffen. Momentan zielen wir mit der Therapie durch die regelmäßige Zufuhr des fehlenden Gerinnungsfaktors darauf, dass wir die Patienten, die eine schwere Ausprägung haben, praktisch zu mittelschweren oder leichten Patienten mit Hämophilie verändern. Das heißt, das hat großen Einfluss auf die Mortalität, aber die Morbidität, die Gelenkbeschwerden, sind damit praktisch langfristig noch nicht behoben.

Ich drehe es jetzt einmal in eine andere Richtung. Mit der Gentherapie hat man zumindest die Möglichkeit, bei diesen Patienten die Gerinnung vollständig zu normalisieren, mit einer normalen Hämostase, was uns mit den bisherigen Therapien noch nicht gelingt. Die Hoffnung besteht darin, dass auch die hämophiliebedingte Morbidität, was Gelenkveränderungen angeht, damit noch besser beeinflusst werden kann. Es wäre die Idealvorstellung von Gentherapie, dass dieser fehlende Gerinnungsfaktor nicht mehr in irgendeiner Form von außen zugeführt werden muss, sondern dass der Patient, wie wir alle auch, ihn in seiner Leber selber produziert.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – gibt es weitere Ergänzungen? – Die sehe ich nicht, daher von mir gleich eine Rückfrage: Sie haben ausgeführt, Herr Oldenburg, dass nur ein Teil der Patienten für die Gentherapie infrage kommt. Das heißt, hier muss eine Selektion vorgenommen werden. Die Frage ist: Wie wird entschieden, welche Patienten infrage kommen? Von unserer Seite auch die wichtige Frage: Braucht der Arzt, der das entscheidet, bestimmte Erfahrungen? Müssen mehrere Ärzte zusammenkommen, die das entscheiden? Was muss der Arzt mitbringen, um das zu können?

**Herr Prof. Dr. Oldenburg:** Ich fange einmal an: Zum einen ist die Altersbegrenzung eine Limitation für den Zugang zur Gentherapie. Dann wird es eine Limitation durch bereits vorbestehende Antikörper gegen das Kapsid geben. Es wird bestimmte Erkrankungen geben, zum Beispiel Lebererkrankungen, die eine Einschränkung der Gentherapie darstellen. Aber ansonsten ist der größte Teil prinzipiell für die Gentherapie geeignet. Die Frage ist dann, welcher Patient diesen Schritt vor dem Hintergrund der schon bestehenden Behandlungsmöglichkeiten gehen möchte. Aber prinzipiell geeignet ist sicherlich der größere Teil der Hämophilie-Patienten, die wir derzeit behandeln.

**Herr Dr. Klamroth:** Darf ich noch etwas ergänzen?

**Herr Buch:** Gerne, Herr Klamroth.

**Herr Dr. Klamroth:** Ich denke, dass man hier grundsätzlich zwischen Hämophilie A und Hämophilie B unterscheiden kann. Bei der Gentherapie der Hämophilie A, die sich jetzt in der Zulassung befindet, sind alle Patienten, wie Herr Professor Oldenburg gesagt hat, die einen

Antikörper gegen die Genfahre haben, ausgeschlossen. Wenn wir von einer Prävalenz von 40 Prozent in Deutschland ausgehen, sind schon einmal 40 Prozent der Patienten mit einer schweren Hämophilie A nicht geeignet.

Das ist bei der Hämophilie B anders, weil in diese Studie mit dem Präparat, das jetzt zur Zulassung ansteht, Patienten mit niedrigtitrigen und mittleren Antikörpern in die Studie eingeschlossen werden konnten, da dieser Antikörpertiter wahrscheinlich bei einem Wert von 700 festgelegt wird. Das war in der Studie mit den 54 Patienten exakt nur ein Patient, der einen höheren Titer hatte, alle anderen Patienten konnten behandelt werden. Das heißt, in der Gruppe der Hämophilie-B-Patienten sind grundsätzlich, was diesen Antikörper gegen den Vektor betrifft, deutlich mehr Patienten geeignet.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Wörmann ergänzend und danach Herr Rascher.

**Herr Prof. Dr. Wörmann:** Vielleicht noch als Ergänzung: Wir haben uns im Vorfeld abgesprochen, weil es schon ein großes Thema ist, wie die neuen gentherapeutischen Maßnahmen insgesamt ins Feld eingeschlossen werden. Es gab großen Konsens mit den Kollegen, dass es zertifizierte Zentren sein sollten, die diese Therapie durchführen, um die richtige Selektion der Patienten zu haben, dass nicht jemand jetzt auf einmal anfängt, einen Patienten hat und Gentherapie machen kann und das auch tun möchte. Ein Beispiel wäre in diesem Fall: Es gibt zertifizierte Zentren durch die GTH, dass das ein Eingangskriterium sein sollte.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Rascher.

**Herr Rascher:** Ich habe eine Frage zu pädiatrischen Patienten. Es ist meistens so, dass schwere genbasierte Erkrankungen früh im Kindesalter beginnen, so auch die Hämophilie A zum Beispiel, auch B. Da erwarten wir keine hohe Antikörperprävalenz gegen den Vektor, wenn wir, sagen wir einmal, im ersten oder zweiten Lebensjahr behandeln. Wir haben noch keine Daten, aber die werden kommen. Wie ist dazu die Meinung der Experten?

**Herr Buch:** Herr Oldenburg.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg:** Die Behandlung von Kindern, was die Hämophilie A und die Hämophilie B angeht, wird erst einmal sehr zurückhaltend betrachtet, weil sich die derzeitigen Genfahnen nicht in das Genom integrieren, sondern außerhalb des Genoms in der Zelle bleiben und davon ausgegangen wird, dass bei erheblichem Organwachstum dieser Effekt sehr stark ausgedünnt wird und der Erfolg oder die Zellen, die das Gen dann noch haben, sehr viel geringer wird, sodass Kinder für die Gentherapie erst einmal nicht berücksichtigt sind. Das Organwachstum relativiert sich ab einem Alter von 12 Jahren, aber hier gibt es derzeit meines Wissens keine Studien, die diese Altersgruppe einschließen, sodass wir aktuell vom Einschluss von erwachsenen Patienten für die Gentherapie sprechen.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Dann als Nächstes Frau Craigie von der KBV.

**Frau Dr. Craigie:** Ich habe eine Rückfrage zu den Selektionskriterien: Sie haben einmal, Herr Oldenburg, das Alter genannt. Damit meinten Sie das Alter nach unten nach Ihren Ausführungen, nehme ich an, dass die Selektion nach unten zu den pädiatrischen Patienten eingeschränkt ist. Dann hatten Sie noch die Lebererkrankungen erwähnt. Können Sie kurz auflisten, welche Lebererkrankungen jemanden von der Behandlung ausschließen würden?

**Herr Prof. Dr. Oldenburg:** Man muss im Einzelfall mit einem Hepatologen sprechen. Viele dieser Patienten haben in der Vergangenheit eine Hepatitis B und C gehabt, die Hepatitis C dann über viele Jahre auch chronisch. Es gibt erst seit etwa sieben, acht Jahren die Möglichkeit, die Hepatitis C zuverlässig zu eradizieren und zu heilen. Diese Patienten haben Folgen dieser langen chronischen Hepatitis C, sodass dann geschaut werden muss, wie stark der Fibrosegrad ist. Liegt eine Leberzirrhose vor? Leberzirrhose würde ich zum Beispiel als

Ausschlussgrund betrachten. Dann: Belastet die Gentherapie in der derzeitigen Form die Leber? Bei einem großen Teil der Patienten kommt es zu einem Anstieg der Transaminasen. Man wird sicherlich Patienten, die schon die Leber sehr stark belastende Medikamente einnehmen, sehr genau prüfen müssen, ob sie einer Gentherapie zugänglich sind. – Das sind, würde ich sagen, die wesentlichen Gruppen. Oder wenn andere Lebensgewohnheiten da sind, die die Leber sehr stark belasten, würde man den Patienten auch keine Gentherapie empfehlen.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Hat das die Frage beantwortet, Frau Craigie? – Gut. – Frau Teupen, Patientenvertretung.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zu den objektivierbaren Kriterien für Patienten, die nicht für eine Gentherapie infrage kommen, wie Sie gesagt haben, Leber, Alter. Gibt es auch so etwas wie Präferenzen der Patienten, die dagegen sprechen würden? Oder wie denken Sie darüber, wird es angenommen von den Patienten, die hier auf eine etablierte Therapie eingestellt sind? Haben Sie da Erfahrungen? Was sagen Ihre Patienten? – Die andere Frage ist: Welche Nebenwirkungen sind aus Ihrer Perspektive in der Anwendung zu erwarten? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg:** Ich würde gerne einmal an Herrn Miesbach oder Herrn Klamroth abgeben, da von ihnen auch sehr viel Erfahrung kam.

**Herr Buch:** Das können Sie sich gerne aufteilen. Wer möchte beginnen?

**Herr Prof. Dr. Miesbach:** Erst einmal vielen Dank für die Frage. Sie haben die Einschluss- und Ausschlusskriterien angesprochen, aber auch die Motivation der Patienten. Schließlich handelt es sich nach wie vor um eine experimentelle Therapie. Wie Herr Professor Oldenburg dargestellt hat, haben wir über die Jahre eine zunehmend verbesserte und sichere Therapie mit Faktorersatzkonzentraten, die eine Halbwertszeitverlängerung aufweisen, subkutane Therapie, wir haben ein breites Netz an interdisziplinär arbeitenden Hämophiliezentren in Deutschland. Also, wir sehen eine Entwicklung mit zunehmender Verbesserung unter Hämophilietherapie, sodass es ganz individuell mit dem Patienten zu besprechen ist, ob und inwieweit er sich vorstellen kann, von einer Gentherapie zu profitieren. Es sind häufig ganz individuelle Punkte, unter anderem, dass sich der Patient vorstellt, dann frei von der Hämophilie zu sein, von der Notwendigkeit der regelmäßigen Injektion, von der Notwendigkeit, sich regelmäßig im Hämophiliezentrum vorzustellen – das ist ein Punkt, der allerdings gerade in der ersten Zeit nach Therapie nicht erfüllt werden kann –, ein Gefühl der Unabhängigkeit. Dann gibt es gerade in den Studien einige ältere Patienten, die sich haben behandeln lassen, um zum Fortschritt der Gentherapie beizutragen. Aber es ist ganz individuell zu beantworten, und da gibt es sehr viele unterschiedliche Gründe.

Ihre zweite Frage bezieht sich auf die möglichen Nebenwirkungen der Gentherapie der Hämophilie. Das ist ebenfalls eine wichtige Frage, weil, wie gesagt, die bislang existierende Therapie eigentlich ohne größere Nebenwirkungen auskommt, wenn man von der Entwicklung eines Hemmkörpers in den ersten Behandlungstagen absieht. Da ist es so, dass zu einem geringen Prozentsatz infusionsbedingte Nebenwirkungen am Tag der intravenösen Infusion auftreten können. Das ist allerdings etwas, was in der Regel sehr gut beherrschbar ist und zu einem seltenen Prozentsatz auftritt und in der Regel auch keinen Krankenhausaufenthalt mit sich bringt.

Ein größeres Problem stellt kurzzeitig die Entwicklung einer Transaminasenerhöhung dar. Das hat man schon seit vielen Jahren beschrieben, wie in den ersten Studien um 2011 publiziert, dass es aufgrund unterschiedlicher Einflüsse – Es gibt einige Hypothesen, wieso es der Fall ist, und vermutlich treten hier auch unterschiedliche Gründe bei unterschiedlichen Patienten auf, sodass man schlecht generalisieren kann. Aber dass es in den ersten Wochen, in der Regel

bis zu einem halben Jahr – es kann allerdings auch darüber hinaus auftreten – zu einer Erhöhung von Transaminasen kommt – das sind dann insbesondere die GPT –, das ist für den Patienten auf jeden Fall nicht mit Beschwerden verbunden, das ist asymptomatisch, wird praktisch nur durch eine regelmäßige Laborkontrolle befunden, und die sind auch bislang alle transient. Das heißt, sowohl in den klinischen Studien als auch in den präklinischen Studien ist keine anhaltende Leberproblematik beschrieben.

Das Problem, das allerdings mit dieser GPT-Erhöhung verbunden ist, ist, dass es im Rahmen dieser GPT-Erhöhung zu einem Abfall des bereits exprimierten Gerinnungsfaktors kommt. Das will man nach der ganzen Vorbereitung und Zeit, die das in Anspruch genommen hat, auf jeden Fall vermeiden. Deshalb wird in der ersten Nachbeobachtungsphase ein besonderer Wert auf die GPT-Erhöhung durch regelmäßige Messungen gelegt, mit der Möglichkeit, dann so schnell wie möglich eine Immunsuppression zu starten. Das sind in vielen Fällen Glukokortikoide oder Prednisolon, weil sich gezeigt hat, dass damit sowohl die GPT-Erhöhung behandelt als auch der Abfall des Gerinnungsfaktors verhindert werden kann.

**Herr Buch:** Vielen Dank für die ausführliche Antwort. – Gibt es dazu Ergänzungen der anderen Seiten? – Ansonsten hat das, glaube ich, Ihre Frage beantwortet, Frau Teupen, oder haben Sie noch eine Rückfrage?

**Frau Teupen:** Ich bin nicht ganz sicher, war das jetzt die Anwendung der Gentherapie, die Sie – – Nein. Okay. Die GPT-Erhöhung ist dann quasi eine Nebenwirkung langfristig durch die Gentherapie, okay. Vielen Dank, dann ist es geklärt.

**Herr Buch:** Gut. Vielen Dank. – Als Nächstes Herr Rhode vom Medizinischen Dienst.

**Herr Rhode:** Erst einmal guten Morgen! Wenn ich Sie richtig verstanden habe, ist es so, dass bei den Nebenwirkungen nur diese Leberwerterhöhung, die GPT-Erhöhung zu erwarten ist, sodass keine weiteren Fachgruppen in der Anwendung eingebunden sein müssen. Das war meine erste Frage. Ich habe eigentlich drei, und die zweite Frage ist: Sie haben vorhin gesagt, dass die Anwendung in zertifizierten Zentren durchgeführt werden sollte. Was meinen Sie, was die Mindestanzahl an Behandlungen sein sollte, die ein solches Zentrum im Vorfeld nachweisen muss? Das Dritte ist – es geht jetzt nach hinten –: Sie haben gesagt, wenn Nebenwirkungen auftreten, dann ist es so, dass diese Leberwerterhöhung bis zu sechs Monate andauern kann. Welche Voraussetzungen sehen Sie für die Nachsorge als notwendig an? Kann diese nur in zertifizierten Zentren durchgeführt werden, oder ist sie hinterher auch in der breiten Masse möglich?

**Herr Buch:** Wer möchte beginnen? – Herr Oldenburg hat sich schon entstummt. Wollen Sie starten?

**Herr Prof. Dr. Oldenburg:** Ja, ich kann gerne beginnen. – Ich glaube schon, dass ein Hepatologe mit zum Team gehören sollte, weil die Beurteilung der Lebersituation doch eine recht komplexe ist. Es ist sehr wahrscheinlich ein immunologischer Vorgang, der zur Erhöhung der Leberwerte führt. Damit verbunden ist eine Zerstörung von Leberzellen, die dieses Gen enthalten, und wenn man dem nicht durch eine immunsuppressive Therapie entgegensteuert, können die komplette Genexpression und damit auch der Erfolg der Gentherapie verlorengehen. Diese Phase der Immunantwort kann unterschiedlich lang sein. In vielen Fällen beträgt sie nur wenige Wochen. Aber sie kann auch bis zu einem Jahr dauern, wenn es sich um ein komplexeres immunologisches Geschehen handelt. Herr Professor Miesbach sagte schon, dass diese immunologischen Geschehen noch nicht aufgeklärt sind. Am Anfang ist es sicherlich eine Immunantwort gegen die Hülle der Genfahre, aber es gibt auch noch andere Prozesse, die da eine wichtige Rolle spielen, sodass ein Hepatologe zu diesem Team gehören würde. Deshalb würde ich auch sehen, dass diese Kompetenz eher in einem zertifizierten Hämophiliezentrum vorhanden ist.

Zu der Frage, wie viel Gentherapien in einem Zentrum durchgeführt werden sollten: Die Zahl der durchgeführten Gentherapie in Deutschland ist, glaube ich, noch im niedrigen zweistelligen Bereich. Es gibt nicht viele Zentren, die bisher Gentherapien durchgeführt haben. Ich meine, es sind im Wesentlichen die Zentren, die hier beteiligt sind: Herr Klamroth, Herr Miesbach und wir in Bonn. Es ist, glaube ich, zu früh, eine Mindestzahl zu benennen. Wichtig ist, glaube ich, dass diese Infrastruktur vorhanden ist, dass das Ärzteteam komplett ist, dass ein Hepatologe dabei ist und dass die Infrastrukturen zur Durchführung dieser Gentherapie vorhanden sind.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Rhode, dazu eine Rückfrage?

**Herr Rhode:** Ja. – Vielen Dank, Herr Oldenburg. Ich habe mich, glaube ich, missverständlich ausgedrückt. Es ging mir vielmehr darum: Es gibt zurzeit wirklich nur eine sehr begrenzte Anzahl an Zentren, wo es durchgeführt wird. Es ging mir darum, wenn weitere Zentren dazukommen, wie viel Erfahrung die bereits in der Behandlung von Hämophiliepatienten haben sollten, ob Sie ungefähr einschätzen können, wie viel Behandlungen oder wie viele Hämophiliepatienten in diesen Zentren behandelt werden sollten.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg:** Ich würde gerne Herrn Klamroth und Herrn Miesbach bitten, dazu Stellung zu nehmen. Aus meiner Sicht ist die Mindestanforderung, dass man das Zertifikat „GTH zertifiziert“ haben muss, einen Hepatologen im Team haben muss und idealerweise auch schon Erfahrung mit der Durchführung von Gentherapien haben sollte. – Das wäre meine Antwort dazu.

**Herr Dr. Klamroth:** Vielleicht noch ergänzend dazu: Es gibt zwei Formen der Zertifizierung durch die GTH. Herr Oldenburg meint, dass diese Zentren dann als Hemophilia Comprehensive Care Center zertifiziert sein müssen. Da sind in Deutschland momentan, glaube ich, sieben oder acht zertifiziert. Erwartungsgemäß werden das in ganz Deutschland 13, 14, 15 sein, die diese Qualifikation erreichen. Das wäre aus unserer Sicht, denke ich, jetzt erst mal die Voraussetzung, was die Erfahrung im Hämophilie-... (akustisch unverständlich) und Hämophiliebehandlung angeht.

Bei der Nachbeobachtung würde ich unterscheiden zwischen Hämophilie A und Hämophilie B, weil diese Komplikation der Transaminasenerhöhung bei der Gentherapie der Hämophilie A bei über 80 Prozent der Patienten auftritt, bei der Gentherapie der Hämophilie B sind es nur 20, und die Zeit der Immunsuppression ist deutlich kürzer, sodass man aus meiner Sicht auch da nicht alle Gentherapien von vornherein über einen Kamm scheren kann. Es sind schon zwei unterschiedliche, von den aktuellen Medikamenten, die sich in der Zulassung befinden, Therapien, was diesen Grad an Nebenwirkungen angeht.

**Herr Buch:** Vielen Dank für die Ergänzung. – Dann als Nächstes Frau Groß vom GKV-SV.

**Frau Groß:** Vielen Dank. – Ich habe auch eine Frage zur Nachsorge. Sie haben gesagt, dass es circa drei Monate dauert, bis sich die Faktoren in der Leber bilden. Ist es eine besonders sensible Phase, in der eine engmaschige Betreuung nicht nur wegen der Nebenwirkungen nötig ist, sondern auch, weil sich der Bedarf an Faktorpräparaten ändert? Oder gibt es da noch besondere Anforderungen oder besondere Notwendigkeiten, die Sie sehen?

**Herr Prof. Dr. Oldenburg:** Ich kann gerne beginnen, die Frage zu beantworten. – Der Effekt der Gentherapie kann schon sehr viel früher kommen als in drei Monaten. Er kann sehr deutlich früher kommen, und wenn dann eine gewisse Menge an Faktoren durch die Leber gebildet wird, braucht man keine Faktoren mehr zuzuführen. Ich würde den Zeitraum vielleicht irgendwo zwischen einer und vier Wochen sehen, in dem man eventuell noch prophylaktisch Faktoren dazugeben muss. Der anfängliche Zeitpunkt ist aber, wie Sie sagen, sehr kritisch, weil sich diese Immunantwort gegen die Virushülle relativ schnell aufbaut. Nach zwei, drei Wochen kann man damit rechnen, und dann gehen bei Hämophilie A und B in

unterschiedlichem Anteil, wie Herr Klamroth das genannt hat, die Leberwerte hoch. Das ist ein Zeichen einer Leberentzündung als Folge dieser Immunantwort, wo es zum Absterben von Leberzellen kommt. Dann muss man extrem schnell und richtig reagieren, die richtigen Maßnahmen im Sinne einer Immunsuppression ergreifen, um diese Leberzellen vor einer weiteren Zerstörung zu schützen, die den Erfolg der Gentherapie beeinträchtigen würde. Dieser Zeitraum, der die erhöhte Aufmerksamkeit erfordert, liegt sicherlich zwischen zwei und sechs Wochen, wo die Immunantwort beginnt, und dann für die Dauer der Immunantwort, die man anhand der Leberwerte monitoren kann.

**Herr Dr. Klamroth:** Wenn man das in den Alltag übersetzt, würde das bedeuten, dass wahrscheinlich empfohlen wird, dass in den ersten sechs Monaten einmal pro Woche sowohl die Leberwerte als auch der fehlende Gerinnungsfaktor kontrolliert werden und das genau zu überwachen, Substitutionsbedarf, Blutungsneigung, dann muss eine immunsuppressive Therapie eingeleitet werden. Das ist im Umkehrschluss auch, wenn wir sagen, wir haben momentan nur wenige Zentren in Deutschland, die eine Gentherapie machen können, denke ich, dass eine sehr enge Kooperation mit dem Zentrum, in dem der Patient regulär behandelt wird, und dem gentherapeutischen Zentrum stattfinden muss, weil ich mir schwer vorstellen kann, dass ein Patient, der 150 km entfernt wohnt, einmal pro Woche zu uns zur Blutentnahme kommt. Da muss man sicher Kooperationen und Wege finden, wo eine gemeinsame Überwachung mit dem ursprünglich behandelnden Zentrum etabliert wird, was wir auf europäischer Ebene als Hub-and-Spoke-Modell propagieren, dass es wenige Zentren gibt, die die Gentherapie durchführen, und dann zuweisende Zentren, in denen dieser Patient kooperativ behandelt wird.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Ich glaube, das hat die Frage von Frau Groß beantwortet. – Als Nächstes Frau Craigie, KBV.

**Frau Dr. Craigie:** Eben wurde von weiteren infrastrukturellen Voraussetzungen gesprochen. Könnten Sie vielleicht dazu noch ausführen? Ist es beispielsweise im Rahmen der immunsuppressiven Therapie, falls man sie geben muss, notwendig, die Patienten zu isolieren, oder ist eine intensivmedizinische Behandlung notwendig oder irgendetwas an bildgebender Diagnostik, die infrastrukturell vorgegeben ist, oder was war damit gemeint, welche Infrastrukturen noch vor Ort sein müssen?

**Herr Buch:** Wer möchte beginnen? – Herr Oldenburg.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg:** Ja, ich kann gerne beginnen. Ich dachte, dass wir vielleicht Herrn Miesbach und Herrn Klamroth stärker mit einbinden, die viel Erfahrung haben. – Wenn man von den weiteren Infrastrukturen spricht: Es ist eine intravenöse Infusion eines biologischen Produktes, und das kann allergische Reaktionen auslösen, auch akute allergische Reaktionen, und da braucht man bei dieser ersten Applikation der Gentherapie die entsprechende Medikation, das entsprechende ärztliche Überwachungsteam, auch eine Intensivstation irgendwo in Erreichbarkeit, wenn diese allergische Reaktion sehr stark sein sollte. Aber ansonsten ist im Rahmen der Gentherapie unabhängig von dieser Akutreaktion mit wenig akuten Nebenwirkungen zu rechnen, und es ist auch keine intensivmedizinische Behandlung erforderlich. Sehr wichtig ist es, diesen Zeitpunkt der Transaminasenerhöhung sehr zeitnah zu erfassen und dann richtig mit einer immunsuppressiven Therapie zu beginnen.

Diese immunsuppressive Therapie umfasst am Anfang eine Standardkortisondosis, aber es kann sein, dass das nicht ausreicht und man weiter eskalieren muss. Das erfordert eine gewisse Erfahrung. Das Monitoring der Patienten in diesem kritischen Zeitfenster halte ich für sehr wichtig. Wie Herr Klamroth gesagt hat, geht das wahrscheinlich nur, wenn Patienten von weiter herkommen, in Kooperation mit anderen, die zum Beispiel die Leberwerte bestimmen, dann kommunizieren und einer Beurteilung zugänglich machen. Aber darüber hinaus sind

Intensivstrukturen nicht erforderlich. Ganz wichtig – das kann man, glaube ich, nicht häufig genug betonen – ist es meines Erachtens, einen erfahrenen Hepatologen einzubeziehen.

**Herr Buch:** Vielen Dank. Der Hepatologe wurde schon mehrfach genannt, den nehmen wir als wichtige Arztgruppe definitiv mit. – Als Nächstes Frau Boldt, DKG.

**Frau Dr. Boldt:** Viele Fragen wurden schon beantwortet, aber ich wollte noch zwei Dinge nachfragen. Hämophilie ist eine chronische Erkrankung. Ist es nicht richtig, dass Patienten in der Regel dann ein langjähriges Verhältnis zu ihren Ärzten oder den Zentren, eingehen? Mein Gefühl war jetzt, dass, wenn 15 Zentren genannt werden, die Wege für die Patienten wahrscheinlich doch nicht so weit sind, dass jedes Bundesland vielleicht ein Zentrum hat. Könnten die Experten vielleicht ein Gefühl dafür abgeben, ob das eine richtige Einschätzung ist? Vielleicht könnten Sie als Zweites ergänzen, inwiefern das Deutsche Hämophilie-Register hier eine Rolle spielt, wie das in der Praxis aussieht, wie Sie das nutzen?

**Herr Buch:** Herr Klamroth, Herr Miesbach, wollen Sie vielleicht beginnen? – Herr Miesbach.

**Herr Prof. Dr. Miesbach:** Ja, vielleicht starte ich einmal. – Ich finde, Sie haben einen ganz wichtigen Punkt angesprochen. Das ist zwar eine neuartige Therapie, mit der die allermeisten keine Erfahrung haben. Selbst die, die Erfahrung haben, haben eine sehr limitierte Erfahrung. Das ist auch für die Patienten neu. Umso wichtiger wäre es, dass die Patienten eine Möglichkeit haben, die Gentherapie zumindest in einem Hämophiliezentrum durchführen zu lassen, also in einem Zentrum, das mit der Grunderkrankung, mit der Notwendigkeit zur Substitution, mit der Charakteristik der Hämophilie vertraut ist. Dass es eine Möglichkeit gibt, das in einem Hämophiliezentrum durchführen zu lassen, halte ich für sehr wichtig.

In diesem Hämophiliezentrum, in dem die Gentherapie durchgeführt wird, sei es das Heimathämophiliezentrum oder ein anderes in der Nähe gelegenes Hämophiliezentrum, erfolgt dann die weitere Koordination und Kooperation mit dem Heimathämophiliezentrum, sowohl was die weiteren Schritte in der Nachbeobachtung betrifft, als auch dass jederzeit eine Möglichkeit zur Beratung für alle mit der Gentherapie verbundenen Fragen besteht. – Robert, möchtest Du auf die zweite Frage eingehen? Oder soll ich weitermachen?

Das ist die Datensammlung, und das ist wiederum ein extrem wichtiger Punkt, weil wir, wie gesagt, alle relativ wenig Erfahrung haben. Die möglichen kurzzeitigen Nebenwirkungen sind mit der Transaminasenerhöhung angesprochen worden, aber niemand kann sagen, ob die Gentherapie nicht in einem Zeitraum von 15, 20 oder 30 Jahren dann doch mit einer fatalen Entwicklung, was zum Beispiel Tumorgröße, Erkrankung betrifft, einhergeht. Das können wir nicht wissen. Es deutet momentan nichts darauf hin, weder die Studien, bei denen wir jetzt eine Möglichkeit haben, auf klinische Studien über 10 oder teilweise sogar über 15 Jahre zurückzublicken, als auch die beiden Hundestudien, die publiziert wurden, bis zu 10 Jahren. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass tumoröse Erkrankungen oder Leberprobleme auftreten können. Letztendlich wissen wir es aber nicht, einfach von der Tatsache, dass die Patientenanzahl so limitiert ist. Deshalb ist es ganz entscheidend, jede Information, die mit der Gentherapie zusammenhängt, sowohl in nationale als auch internationale Register einfließen zu lassen.

Wie Sie wissen, haben wir in Deutschland ein langjährig etabliertes Register mit dem DHR, das für unsere alltägliche Arbeit exzellent funktioniert. Das ist zwar mit einem gewissen Aufwand verbunden, aber letztendlich besteht dadurch die Möglichkeit, alle behandlungs- und patientenrelevanten Daten einzugeben. Es gibt auch bereits eine Entwicklung vom DHR, Daten zur Gentherapie aufnehmen zu können und das dann, so hoffen wir, in Kooperation mit einem globalen Register, das durch die global agierende Patientenorganisation der World Federation of Hemophilia, also WFH, in Zusammenhang mit anderen wissenschaftlichen Fachorganisationen seit zwei Jahren entwickelt wird, das eine sehr umfangreiche Möglichkeit

darstellt, Daten zur Gentherapie aufzunehmen, unter anderem Daten zur Lebensqualität, Lebensqualitätsfragebogen usw. Das ist ganz entscheidend, und das ist auch etwas, was sehr relevant ist, mit den Patienten bereits vor der Therapie zu besprechen, dass zwar eine gewisse Unabhängigkeit damit einhergehen kann, aber es letztendlich entscheidend ist, die Daten weiter zu sammeln und sowohl an nationale als auch internationale Register für einen möglichst langen Zeitraum weiterzugeben.

**Herr Prof. Dr. Miesbach:** Ich würde gerne etwas ergänzen, nicht zum Register, sondern zu der ersten Frage, wie viele Gentherapiezentren man benötigt und wie man die Belastung für den Patienten in Grenzen hält. Es geht einmal um die Infusion des Vektors, dann aber auch um die Nachbehandlung. Da würde ich die ersten sechs Monate als sehr sensibel ansehen. Das ist die Phase einer möglichen Immunantwort, die Phase einer Immunsuppression. Hier können meines Erachtens die Leberwertbestimmungen und die Faktoraktivitäten an dem Heimathämophiliezentrum erfolgen. Die Bewertung und die Therapieempfehlung sollten aber vom Gentherapiezentrum kommen, das einen Hepatologen dabei hat. Die Dauer dieser stärkeren Involviertheit des Gentherapiezentrums würde ich auf jeden Fall in den ersten sechs Monaten sehen und darüber hinaus gegebenenfalls solange, wie die Immunsuppression, die medikamentöse Immunsuppression, besteht. In dieser Phase sollte das Gentherapiezentrum aus meiner Sicht involviert bleiben, weil das letztendlich den Erfolg der Gentherapie mitbestimmt.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg:** Vielleicht noch eine Ergänzung zu dem Zeitraum von sechs Monaten, den Sie genannt haben: Das ist der Zeitraum, in dem am häufigsten die Leberwerterhöhungen auftreten. Aber es sind auch in den verschiedenen Studien Leberwerterhöhungen über diesen Zeitraum hinaus aufgefallen, bis 12 Monate, selten nach 12 Monaten. Deshalb sind sechs Monate ein sehr wichtiger Zeitraum, aber es kann auch sinnvoll sein, diese Nachbeobachtung, diese sorgfältige Nachbeobachtung, für einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten durchzuführen.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Als Nächstes Herr Rascher, bitte.

**Herr Rascher:** Das ist ein AAV-basierter Vektor. In der Pädiatrie haben wir mit der Gentherapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene abeparvovec Erfahrung. Die meisten Patienten haben eine Leberwerterhöhung. Anders, als wir früher gedacht haben, ist die Immunsuppression mit Prednison oder Glukokortikoiden also völlig ausreichend, wie wir im Moment wissen. Alle Patienten kommen da gut heraus. Wir haben keine Dauerschäden. Jetzt meine Frage: Gibt es andere Erfahrungen in der Behandlung der Hämophilie, der Gentherapie der Hämophilie? Gibt es Schäden? Brauchen wir eine Leberbiopsie? Dazu braucht man einen Hepatologen. Oder braucht man den Hepatologen zur Überwachung der Transaminasen? Oder wird da mehr gemacht? Das ist meine Frage. Letzten Endes ist es so: Braucht man vielleicht auch eine andere Immunsuppression als Glukokortikoide? Dazu hätte ich gerne mehr Informationen.

**Herr Buch:** Herr Oldenburg, möchten Sie beginnen?

**Herr Prof. Dr. Oldenburg:** Das kann ich gerne machen. – Bei den meisten Fällen reicht eine Prednisolon-Behandlung. Aber wenn die Transaminasen sehr hochgehen, 600, 700, 800, kann es sein, dass man eine intravenöse Stoßbehandlung mit Urbason benötigt, und wenn die Behandlung sehr lange dauert, was insbesondere bei der Hämophilie A vorkommen kann, dann hat man schon relativ hoch dosiert. Prednisolon ist schon ein Problem, dann stellen viele die Immunsuppression um, zum Beispiel auf Budesonid, oder auch, was in vielen Protokollen diskutiert wird, Tacrolimus als Langzeitimmunsuppression. Wir haben zum Beispiel mit dem Budesonid sehr gute Erfahrungen gehabt, wenn wir sehr lange, immunsupprimieren mussten. Aber andere bauen das Tacrolimus direkt in das Protokoll ein, auch relativ früh schon. – Danke schön.



**Herr Dr. Klamroth:** Ich würde da gern einhaken, weil jeder ein wenig von dem einen Patienten geprägt ist, den er gentherapeutisch behandelt hat. In den Studien war es so, dass der Augenschein sehr stark darauf war, dass die Faktorexpression erhalten wird, dass die Gentherapie ein Erfolg ist. Manchmal hört es sich so an, als ob die Patienten dadurch lebergeschädigt werden, weil sich durch die Gentherapie eine chronische Leberschädigung entwickeln könnte. Das ist bei keinem einzigen Patienten der Fall gewesen. Das einzige, was passieren kann, ist, dass überhaupt kein Faktor produziert wird, weil die Leberzellen zugrunde gehen, die das Gen in sich haben, wenn man keine Immunsuppression macht. Das würde ich gerne sagen, nicht, dass der Eindruck entsteht, wir machen mit der Gentherapie Lebererkrankungen oder die Leber kaputt. Das ist bei keinem einzigen Patienten in einer Studie aufgetreten, sondern es ging immer primär darum, zu verhindern, dass die Gentherapie erfolglos ist, weil wir wissen, dass mit Erhöhung der Leberwerte, mit dem Zelluntergang dieser Zellen keine Expression des Gerinnungsfaktors mehr stattfindet. Das, denke ich, ist ein wichtiger Unterschied, dass man das versteht.

**Herr Prof. Dr. Miesbach:** Das wird auch durch eine Studie unterstützt, eine Substudie der Phase-I-Studie von BioMarin, wo Sie jetzt die Zulassungsstudie angesprochen haben, an fünf Patienten mit drei unterschiedlichen Dosierungen, wo bis zu vier Jahren nach Gentherapie Leberbiopsien durchgeführt wurden. Sie hatten die Leberbiopsie angesprochen. Bei allen fünf Patienten hat man keinen Anhalt für eine Leberschädigung, eine Entzündung, einen toxischen Einfluss gesehen. Man hat darüber hinaus auch keinen Einfluss gesehen, dass es hier zu einer Integration ins Genom kommt. Das heißt, man hat keinen Einfluss gehabt, dass sich die Kapside anderswo als in der Leber angesiedelt haben, mit einem gewissen Anteil in der Milz, aber ansonsten nicht. Also, diese Daten unterstreichen noch einmal, was Herr Klamroth gesagt hat, dass die Gentherapie zwar lebergerichtet ist, aber in der Leber nach gegenwärtigem Kenntnisstand keine Schäden anrichtet.

**Herr Buch:** Vielen Dank für die Klarstellung. Das nehmen wir mit, dass es sich bei der Leberüberwachung lediglich um die Sicherstellung des Erfolges der Gentherapie handelt. – Als Nächstes Frau Groß vom GKV-SV.

**Frau Groß:** Vielen Dank. – Wir haben noch eine Frage: Wie würden Sie eine mögliche ambulante Anwendung des Präparates beurteilen? Sehen Sie bei einer ambulanten Anwendung besondere Notwendigkeiten oder besondere Risiken? Wie schätzen Sie das ein?

**Herr Dr. Klamroth:** Soll ich beginnen? – Ich glaube, es ist eine ambulante Anwendung. Ich würde es am ehesten mit einer Chemotherapie beim Krebspatienten vergleichen. Das heißt, ich brauche das Back-up, wenn etwas schiefgeht, aber bei der Majorität der Patienten ist es so, dass das eine ambulante Infusion ist, die Patienten, wenn alles gutgeht, wieder nach Hause gehen können. Wenn etwas schiefgeht, brauche ich das, was Johannes Oldenburg gesagt hat. Wenn es eine schwere allergische Reaktion gibt, brauche ich das Back-up der Klinik und der Intensivstation. Ich würde es ungern in irgendeiner Praxis machen, wo das nächste Krankenhaus weit weg ist. Aber ich sehe jetzt aus meiner Sicht keine Notwendigkeit, den Standardpatienten dafür stationär aufzunehmen.

**Herr Buch:** Nur um das zu spezifizieren, als Rückfrage: Sie sehen das schon an Hochschulambulanzen oder dergleichen, also ambulanten Zentren, die in Krankenhausnähe sind, um auf etwaige Risiken zu reagieren?

**Herr Dr. Klamroth:** Initial würde ich sagen ja, wobei, wenn man sich die Studien anschaut, die Infusionsreaktionen, die direkt da waren, sehr gering waren, und es nach meiner Kenntnis auch nur einen Patienten gab, bei dem die Infusion nicht fortgesetzt werden konnte, weil er eine ausgeprägte anaphylaktische Reaktion hatte. Bei allen anderen ließ sich das mit einer lokalen Behandlung gut händeln, und die Infusion konnte zu Ende geführt werden.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Dann Frau Craigie von der KBV.

**Frau Dr. Craigie:** Ich habe zwei Fragen, die inhaltlich nichts miteinander zu tun haben. Deshalb würde ich die jetzt ein wenig absichten. Sie haben ganz am Anfang gesagt, dass circa 2.500 Patienten aufgrund ihrer Hämophilieerkrankung in einer ständigen Behandlung sind, das war A und B zusammen. Könnte jemand aus der Runde sagen, was die Neuinzidenz ist? Blicken wir einmal in die Zukunft und sagen: Wie viele Patienten pro Jahr gibt es überhaupt, die das Potenzial haben, genterapeutisch behandelt zu werden? Also nicht die bestehende Prävalenz, der bestehende Pool, sondern wie viele neue Patienten würden pro Jahr in etwa dazukommen? Können Sie das abschätzen?

**Herr Prof. Dr. Oldenburg:** Ja, das kann man abschätzen; es ist nicht ganz so einfach, aber man kann es abschätzen. Die Hämophilie ist eine Erkrankung mit einer sehr hohen Neumutationsrate. Das heißt, bei der Hälfte der Fälle ist der aufgetretene Fall der erste in der Familie, der bekannt ist. Die Hämophilie-Community ist vom Altersdurchschnitt her die jüngere Patientengruppe, verglichen mit der Normalpopulation, deren Lebenserwartung sich aber jetzt weitestgehend normalisiert hat, sodass man abschätzen kann, dass, wenn man all diese Effekte betrachtet, die Zahl der Hämophiliepatienten vielleicht mit 2 Prozent pro Jahr zunehmen wird. Diese 2.500 Patienten bezogen sich auf die schwer betroffenen Patienten, die Herr Klamroth am Anfang genannt hat, die praktisch ständig diese Faktoren benötigen, um vor spontanen Blutungen geschützt zu sein.

**Frau Dr. Craigie:** Aber das wäre auch die Klientel, die für die Genterapeutika infrage käme. Also, wie viele genterapeutisch zu behandelnde Patienten ungefähr pro Jahr? 2 Prozent bezieht sich auf die gesamte deutsche Bevölkerung?

**Herr Prof. Dr. Oldenburg:** Auf die Zahl der Patienten. Die Zahl der Hämophiliepatienten wird jedes Jahr etwa um 2 Prozent steigen. Das ist eine eigene Schätzung aufgrund der gerade genannten Parameter.

**Frau Dr. Craigie:** Und davon genterapeutisch zu behandeln?

**Herr Prof. Dr. Oldenburg:** Das hängt davon ab, ob sich die Altersindikationen verändern, das hängt davon ab, wie sich die Genterapie als Therapie weiterentwickeln wird. Wir haben es jetzt mit einer ersten Generation der Genterapie zu tun, die sich sicherlich weiterentwickeln wird, eine zweite Generation, eine dritte Generation, die effizienter sind, noch besser verträglich. Ich glaube, es ist zu früh, das genauer zu beantworten.

**Frau Dr. Craigie:** Vielen Dank. – Dann die zweite Frage, die aus einer etwas anderen Ecke kommt. Es ist seit 2019 gesetzlich verpflichtend, dass Versorgungsverträge zwischen den Kostenträgern und den Hämophiliezentren geschlossen werden. Diese basieren auf Qualitätsvorgaben. Können Sie dazu etwas sagen? Findet das in Ihrem Versorgungsalltag bereits statt? Haben Sie solche Versorgungsverträge bereits mit Kostenträgern abgeschlossen? Haben Sie etwas aus der Versorgung gehört, wie da der Stand der Dinge ist, wie diese Sachen zur Anwendung kommen?

**Herr Prof. Dr. Oldenburg:** Damit sind die § 132i-Verträge gemeint, die zwischen den Krankenkassen und den Zentren abgeschlossen werden. Sie sind, glaube ich, mit der größten Anzahl der Zentren sehr breit abgeschlossen worden. Herr Klamroth, Robert, Du bist da vielleicht etwas näher dran über den Herrn Koscielny. Da gibt es, glaube ich, mit nahezu allen Hämophiliezentren inzwischen Vereinbarungen.

**Frau Dr. Craigie:** Dann frage ich direkt nach: Wie ist da die Definition eines Hämophiliezenters? Ist das in diesen Verträgen definiert?

**Herr Dr. Klamroth:** Ja. Das ist eine GTH-Zertifizierung. Eigentlich ist es jetzt perspektivisch durch die COVID-Epidemie und damit die Verzögerung der Auditierung Voraussetzung für diesen Vertrag, dass man von einer Fachgesellschaft als Hämophiliezentrum auditiert ist.

**Frau Dr. Craigie:** Okay.

**Herr Buch :** Vielen lieben Dank. – Dann habe ich noch einmal Frau Boldt zu den Zentren. Danach können die Bänke, wenn es offengebliebene Fragen gibt, diese noch stellen. Ansonsten würden wir langsam zum Ende kommen. – Frau Boldt.

**Frau Dr. Boldt:** Ich hätte die Frage nach den Zentren. Habe ich es richtig verstanden, dass Sie zwischen Zentren, die Gentherapie machen, und Zentren und Hämophiliezentren an sich unterscheiden? Ich hätte angenommen, dass das vielleicht zusammenfällt. Oder schätzen Sie, dass es hier verschiedene Zentren braucht? Ich hatte auch die Anzahl 13 bis 15 auf Hämophiliezentren bezogen. Die zweite Frage wäre, inwiefern die Einbindung anderer Fachärzte – ich habe nur die Hepatologen gehört – auch über die Ferne möglich wäre.

**Herr Dr. Klamroth:** Vielleicht noch einmal kurz zu den Zentren: Die GTH-Klassifizierung unterscheidet Hemophilia Comprehensive Care Center als höchste Kategorie – das wären die Zentren, von denen ich sagen würde, sie sind für die Gentherapie geeignet –, und es gibt noch Hämophiliebehandlungszentren – das ist die kleinere Kategorie von Zentren –, die mehr in der Fläche sind. Davon gibt es in Deutschland wahrscheinlich um die 50. Es soll eine Kooperation, das ist auch so fixiert in dieser Leitung, zwischen dem Hemophilia Comprehensive Care Center und dem Hämophiliebehandlungszentrum bestehen. Daraus resultiert das. Potenziell sind wir dafür, dass Gentherapie an Hämophiliezentren gemacht wird, und das wäre in der höchsten Klassifizierung die Voraussetzung, um das durchzuführen.

**Frau Dr. Boldt:** Also, Sie plädieren für die CCCs?

**Herr Dr. Klamroth:** Ja.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg:** Von denen werden es auch nicht alle, sondern eine Teilmenge sein. Es wird nicht jedes CCC Gentherapie machen. Zur zweiten Frage: Ich glaube, dass sehr viel telefonisch und mit anderen kommunikativen Mitteln machbar ist. Der Patient muss nicht regelmäßig in das Gentherapiezentrum gehen. Es hängt aber auch von der Struktur des Heimathämophiliezenters ab, wie viele dieser Aufgaben es übernehmen kann.

**Frau Dr. Boldt:** Vielen Dank.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Sind noch weitere Fragen offengeblieben? – Ich glaube, wir sind den Patientenverlauf ganz gut durchgegangen, von der Vorbereitung über die Behandlung bis zur Nachsorge und haben das ganz gut abgedeckt. – Frau Craigie, bitte.

**Frau Dr. Craigie:** Ich habe noch eine letzte Frage. Kann man irgendwo einsehen, wo welche Zentren wie qualifiziert sind? Haben Sie die Liste auf irgendeiner Internetseite publiziert? Mir ist eine Seite von der Deutschen Hämophilie-Gesellschaft bekannt, wo das auf einer Deutschlandkarte aufgezeichnet ist. Entspricht das dem, oder haben Sie das noch irgendwo anders hinterlegt?

**Herr Dr. Klamroth:** Wir haben als GTH die Firma ClarCert damit beauftragt, und auf der Web-Seite von ClarCert sind alle durch die GTH zertifizierten Hämophiliezentren aufgelistet. Ich habe gesagt, der Prozess hat erst vor drei Jahren begonnen. Durch COVID ist das etwas nach hinten gerückt, aber es werden immer mehr.

**Frau Dr. Craigie:** Okay, danke schön.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Dann noch einmal Herr Schepperle.

**Herr Schepperle:** Wir haben die Zentren auch auf der IGH-Seite, zentral auf der ersten Seite mit einer eigenen Datenbank aufgelistet, die wir mit der GTH-Zertifizierung aktuell halten.

**Herr Buch:** Vielen Dank für die Information. Das nehmen wir für die Beratung mit. – Dann sehe ich keine offenen Fragen mehr, die noch zu stellen sind. Ich bedanke mich ganz herzlich bei unseren Experten, dass sie uns Rede und Antwort gestanden und unsere Fragen so kompetent und ausführlich beantwortet haben. Vielen lieben Dank dafür. Das nehmen wir alles mit und werden das, was von der Hämophilie noch kommt, in Betracht ziehen. Vielen lieben Dank dafür und Ihnen allen einen schönen Tag. Bleiben Sie gesund!

Schluss der Anhörung: 12:02 Uhr