



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der ATMP-QS-RL:  
Gentherapeutika bei Hämophilie

Vom 21. Dezember 2023

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>2</b>
<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Allgemeines .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Zu den Regelungen im Einzelnen.....</b>	<b>2</b>
<b>2.3</b>	<b>Änderungen am Beschlussentwurf aus dem Stellungnahmeverfahren .....</b>	<b>10</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>12</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>12</b>
<b>5.</b>	<b>Beschluss .....</b>	<b>18</b>
<b>B.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>43</b>
<b>1.</b>	<b>Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>45</b>
	Schriftliches Stellungnahmeverfahren .....	45
	Mündliche Anhörung.....	45
<b>2.</b>	<b>Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....</b>	<b>45</b>
	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	45
	Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	46
<b>3.</b>	<b>Auswertung der Stellungnahmen.....</b>	<b>47</b>
	Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen.....	47
<b>4.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....</b>	<b>61</b>
	<b>Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation .....</b>	<b>74</b>

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

### **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 weiterer ATMP ergänzt.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

#### **2.1 Allgemeines**

Der G-BA hat am 16. Juni 2022 für Gentherapien bei Hämophilie (Wirkstoffe: Valoctocogene roxaparvovec zur Behandlung der Hämophilie A und Etranacogene dezaparvovec zur Behandlung der Hämophilie B) 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) beschlossen.<sup>1</sup>

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 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 Nachweis und Kontroll-/ Prüfverfahren sowie Übergangsregelungen und Ausnahmetatbestände beinhaltet.

In § 23 wird die ATMP-Gruppe Gentherapeutika bei Hämophilie und der Verweis auf die Anlage IV neu angefügt.

---

<sup>1</sup> Einleitung eines Beratungsverfahrens: ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie – Gentherapien bei Hämophilie: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5483/> (letzter Zugriff 07.11.2023)

## Zur Anlage IV – Gentherapeutika bei Hämophilie

In den folgenden Ausführungen wird auf die Anforderungen der Anlage 2 c) Hämophilie der Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V (im Weiteren ASV-Richtlinie genannt)<sup>2</sup> sowie die Empfehlungen der Leitlinie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) zur Struktur- und Prozessqualität von Hämophilie Zentren (im Weiteren GTH-Leitlinie genannt)<sup>3</sup> Bezug genommen.

Sofern im Folgenden die Durchführung oder die Ergebnisse von Untersuchungen über die Dokumentation in der Patientenakte nachzuweisen sind, kann dies auch mittels gleichwertiger schriftlicher, medizinischer Dokumentationen z.B. durch das Praxisverwaltungssystem erfolgen.

### Zu § 1 Gegenstand

Der vorliegende Beschluss enthält Vorgaben zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit der Indikation der Hämophilie A oder Hämophilie B, bei denen ATMP aus der Gruppe der Gentherapeutika angewendet werden.

Bei Gentherapeutika zur Behandlung der Hämophilie handelt es sich um gentherapeutische Arzneimittel, welche den menschlichen Gerinnungsfaktor VIII bei Hämophilie A bzw. den menschlichen Gerinnungsfaktor IX bei Hämophilie B oder entsprechend modifizierte Formen exprimieren. Dabei handelt es sich um einen nicht-replizierenden, rekombinanten Vektor auf der Basis des Adeno-assoziierten Virus z.B. mit dem Serotyp 5 (AAV5), der die cDNA des Gens einer Variante des menschlichen Gerinnungsfaktor VIII bzw. IX unter der Kontrolle eines leberspezifischen Promotors (LP1) enthält. Gemäß den in der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 und der Richtlinie 2001/83/EG des europäischen Parlaments und des Rates festgelegten Begriffsbestimmungen sind die entsprechenden Arzneimittel Gentherapeutika, welche den Arzneimitteln für neuartige Therapien zugeordnet werden.

Bei der Hämophilie handelt es sich um eine X-Chromosomal-rezessive Erbkrankheit. Bei der Hämophilie A kommt es zu einem Mangel an Faktor VIII (antihämophiles Globulin), bei der Hämophilie B zu einem Mangel an Faktor IX (Christmas-Faktor), welche zu einer Störung der Blutgerinnung führen. Es gibt milde, mittelschwere und schwere Verlaufsformen. Eine Schwere Hämophilie liegt vor, sofern die Faktor-Aktivität bei < 1 % liegt oder wenn bei einem Willebrand-Jürgens-Syndrom eine dauerhaft behandlungsbedürftige Hypokoagulabilität auftritt. Bei der schweren Form der Hämophilie kann es zu spontanen Blutungen ohne sichtbare Wunden, zu dauerhaften Einblutungen beispielsweise im Bereich der Gelenke, aber auch zu lebensbedrohlichen Auswirkungen für die Patientinnen und Patienten kommen.

Der Anwendungsbereich des Beschlusses ist bezogen auf Gentherapeutika bei Indikation der Hämophilie A oder Hämophilie B. Gemäß ICD-10-GM-2023 beinhaltet dies die Diagnosen D66 und D67.

Die Gentherapie bei Hämophilie stellt durch die einmalige Gabe eines Gentherapeutikums ein neues Therapiekonzept dar, welches sich gegenüber dem bisherigen, etablierten Therapiestandard der Substitution von Faktorpräparaten unterscheidet. Dabei ist die korrekte Indikationsstellung und Identifikation von Patientinnen und Patienten, welche für die Gentherapie in Frage kommen, ein wichtiger Faktor für den Erfolg der Therapie. Sowohl die Behandlung mit der Gentherapie als auch die Nachsorge der Patientinnen und Patienten

---

2 Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V – ASV-RL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/80/> (letzter Zugriff 07.11.2023)

3 Leitlinie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) zur Struktur- und Prozessqualität von Hämophilie-Zentren (Eichler et. al.): <https://gth-online.org/home/leitlinie-der-gesellschaft-fuer-thrombose-und-haemostaseforschung-gth-zur-struktur-und-prozessqualitaet-von-haemophilie-zentren/> (letzter Zugriff 07.11.2023)

erfordert Expertise, da es im Rahmen der Therapie z.B. zu Immunreaktionen kommen kann, welche die Wirkung der Genterapie und damit den Therapieerfolg gefährden können.

Die Anforderungen aus dem Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG), beispielsweise zur Anwendung von Blutprodukten für eine sichere Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen, für eine gesicherte und sichere Versorgung der Bevölkerung mit Blutprodukten und zur Meldung an das Deutsche Hämophilie Register (DHR) bleiben unberührt.

### Zu § 2 Anforderungen an die Erfahrung der Behandlungseinrichtung zur Durchführung der Therapie

Die Durchführung und Indikationsstellung im Zusammenhang mit einer Therapie mit einem Genterapeutikum stellt im Vergleich zur derzeit als Standard etablierten Faktor-Substitution eine neue Art der Behandlung in der Indikation Hämophilie dar, welche ein besonderes Maß an Übung und Erfahrung in der Behandlung der Grunderkrankung voraussetzt. Für eine medizinisch adäquate Indikationsstellung ist mangels vergleichender Studiendaten die individuelle Abwägung zwischen den verfügbaren Therapiealternativen notwendig. Eine hinreichende therapeutische Erfahrung in der Behandlung der jeweiligen Indikationen ist daher unerlässlich, um, bei zum Teil vorbehandelten Patientinnen und Patienten, das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Einsatz eines Genterapeutikum 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 Hämophilie 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 besteht nach den Anforderungen der ASV-Richtlinie zur erforderlichen Expertise des ASV-Teams die begründete Wahrscheinlichkeit und eine entsprechend hinreichende Erfahrung, sofern das Kernteam mindestens 30 Patientinnen und Patienten mit einer schweren Hämophilie (F VIII bzw. F IX < 1% Restaktivität) sowie Willebrand-Jürgens-Syndrom mit einer dauerhaft behandlungsbedürftigen Hypokoagulabilität mit gesicherter Diagnose behandelt hat. Vor diesem Hintergrund wird innerhalb der vorliegenden Richtlinie eine Behandlung von  $\geq 30$  Patientinnen und Patienten mit den Diagnosen schwere Hämophilie A, schwere Hämophilie B oder schweres Willebrand-Jürgens-Syndrom (D66, D67, D68.00, D68.01, D68.09 nach ICD-10-GM-2023) im letzten Kalenderjahr als Mindestanforderung für die Erfahrung der Behandlungseinrichtung, welche die Durchführung und Indikationsstellung der Therapie vornimmt, festgelegt. Eine Schwere Hämophilie liegt vor, sofern die Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Aktivität bei < 1 % liegt oder wenn bei einem Willebrand-Jürgens-Syndrom eine dauerhaft behandlungsbedürftige Hypokoagulabilität auftritt.

Der Nachweis der Behandlungsmengen kann dabei entsprechend der anhängigen Checklisten oder über den Auszug der Meldung an das Deutsche Hämophilie Register erfolgen.

### Zu § 3 Anforderungen an das ärztliche Personal zur Durchführung der Therapie

#### Zu Absatz 1

Es werden personelle und fachliche Anforderungen an die für die Behandlung mit einem Genterapeutikum bei Hämophilie verantwortliche Ärztin oder den verantwortlichen Arzt und mindestens eine weitere Ärztin oder ein weiterer Arzt geregelt.

Da es sich bei der Hämophilie um eine hämatologische Erkrankung handelt, werden entsprechende Facharztqualifikationen gefordert. In der Weiterbildung zu Fachärztinnen und Fachärzten für Innere Medizin bzw. für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie

werden z.B. weitergehende Kenntnisse zur Prävention, weiterführenden Diagnostik, Therapie und Rehabilitation der Erkrankungen des Blutes, der blutbildenden und lymphatischen Organe, des Immunsystems, der Hämostase sowie von malignen Neoplasien der internistischen Basisbehandlung von Erkrankungen des Blutes, der blutbildenden und lymphatischen Organe, des Immunsystems, der Hämostase sowie von malignen Neoplasien erworben. Des Weiteren erwerben auch Fachärztinnen und Fachärzten für Transfusionsmedizin weitergehenden Kenntnisse in der hämotherapeutischen Behandlung von Patientinnen und Patienten sowie der Erfüllung von Aufgaben in der Vorbereitung, Durchführung und Bewertung hämotherapeutischer und transplantationsmedizinischer Maßnahmen, wie z.B. die Grundlagen der Behandlung mit Blutprodukten sowie transfusionsmedizinischer Therapieverfahren, der Auswahl und medizinischen Betreuung von autologen und allogenen Blut-, Zell- und Gewebespenderinnen und -spendern, der Herstellung, Prüfung und Weiterentwicklung biologischer Arzneimittel wie allogener und autologer zellulärer und plasmatischer Blut-, Zell-, Gewebe- und Stammzellpräparate, der Beurteilung der Histokompatibilität allogener Zell-, Gewebe- und Organtransplantate sowie der Durchführung von transfusionsmedizinischen Therapieverfahren einschließlich therapeutischer Hämapheresen an Patientinnen und Patienten.

Vor diesem Hintergrund setzt die Versorgung der Patientinnen und Patienten mit Hämophilie die Facharztqualifikation der Inneren Medizin, Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Transfusionsmedizin voraus. Zur Vertiefung der entsprechenden Kenntnisse ist darüber hinaus jeweils die Zusatzweiterbildung Hämostaseologie erforderlich.

Entsprechende Qualifikation werden ebenfalls im Kernteam der ASV-Richtlinie sowie im Rahmen der Hämophilie-Zentren der Kategorie HCCC gemäß GTH-Leitlinie gefordert und stellen damit einen adäquaten Versorgungsstandard für die Behandlung mit einem Gentherapeutikum dar.

#### Zu Absatz 2

Die Gabe von Gentherapeutika ist bei Vorliegen einer aktiven Infektion, entweder akut oder unkontrolliert chronisch, oder bei Patientinnen und Patienten mit bekannter signifikanter Leberfibrose oder -zirrhose gemäß Fachinformation der derzeit zugelassenen Gentherapien kontraindiziert. Darüber hinaus beruht die Wirksamkeit der Gentherapeutika auf einer hepatozellulären Gen-Expression. Sofern es im Rahmen von hepatotoxischen Nebenwirkungen zu einer verringerten Anzahl transduzierbarer Leberzellen oder zum Verlust transduzierter Leberzellen im Zeitverlauf kommt, kann die therapeutische Wirkung der Gentherapie beeinträchtigt werden und es gegebenenfalls zu einem Therapieversagen kommen. Daher muss zusätzlich die Verfügbarkeit der Fachdisziplin Innere Medizin und Gastroenterologie zur Diagnostik und Behandlung von Lebererkrankungen gemäß Facharztstandard sichergestellt sein.

Eine Fachdisziplin kann durch eine Fachabteilung oder unter Berücksichtigung der Anforderung an die Verfügbarkeit auch 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 die Indikationsstellung für die Durchführung der Therapie

##### Zu Absatz 1

Für den Therapieerfolg entscheidend ist, dass geeignete Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung ihrer Anamnese und ihres Allgemeinzustandes für die Anwendung einer Gentherapie bei Hämophilie ausgewählt werden. Vor diesem Hintergrund werden in § 4 Anforderungen an eine adäquate Indikationsstellung für die Anwendung eines Gentherapeutikums definiert.

Neben den zulassungsrechtlichen Anforderungen der entsprechenden amtlichen Fachinformation muss darüber hinaus eine mittels eines validierten Verfahrens durchgeführte, molekulargenetische Diagnostik sowie die Bestimmung der Ausgangswerte bestimmter Laborparameter wie Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Kreatinphosphokinase (CPK) vorliegen, um den der Hämophilie zugrundeliegenden Gendefekt ausreichend sicher zu diagnostizieren und die Leberfunktion ausreichend einschätzen zu können.

#### Zu Absatz 2

Unter Einbeziehung der Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen müssen Fachärztinnen und Fachärzte die Entscheidung zur Anwendung des Gentherapeutikums treffen, welche die gleichen Anforderungen erfüllen, wie das verantwortliche, ärztliche Personal nach § 3 Absatz 1. Dementsprechend muss die Entscheidung für die Therapie eines Gentherapeutikums durch Fachärztinnen und Fachärzte für Inneren Medizin, Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Transfusionsmedizin erfolgen, welche darüber hinaus die Zusatzweiterbildung Hämostaseologie erworben haben.

Aufgrund der möglichen hepatotoxischen Wechselwirkungen eines antiretroviralen Therapieschemas zur Behandlung einer HIV-Infektion sowie eines im Rahmen der Zulassung berichteten Anstiegs von Leberenzymen und den damit verbundenen Auswirkungen auf die Faktor-Expression, sollte die vorhandene antiretrovirale Therapie vor und nach Beginn der Behandlung mit dem Gentherapeutikum sorgfältig beurteilt werden. Daher muss bei Patientinnen und Patienten mit HIV-Infektion ein Facharzt oder eine Fachärztin für Innere Medizin und Infektiologie oder ein Facharzt oder eine Fachärztin mit der Zusatzweiterbildung Infektiologie oder Immunologie oder eine Ärztin oder ein Arzt mit einer Genehmigung nach der Qualitätssicherungsvereinbarung zur spezialisierten Versorgung von Patienten mit HIV-Infektion/AIDS-Erkrankung hinzugezogen und dies entsprechend in der Patientenakte dokumentiert werden.

#### Zu § 5 Anforderung an die Aufklärung von Patientinnen und Patienten

Die Aufklärung der Patientinnen und Patienten muss vor der Anwendung der Gentherapie erfolgen und ist in der Patientenakte zu dokumentieren.

Durch den Charakter einer Einmalgabe einer Gentherapie und die Unterschiede zu den bisher verfügbaren therapeutischen Alternativen der Faktor-Substitutionstherapie, ist entsprechend über den Nutzen, die Risiken und den zeitlichen Ablauf der Therapie mit dem Gentherapeutikum aufzuklären.

Da es im Rahmen von auftretenden Komplikationen z.B. erhöhten Leberwerten und einer damit gegebenenfalls verbundenen, aufkommenden Immunreaktion zu Untersuchungen kommen kann, die außerhalb der regelhaften Kontrollen notwendig sind, sind die Patientinnen und Patienten auch darüber aufzuklären.

#### Zu § 6 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation

##### Zu Absatz 1

Zum Monitoring und zur Behandlung von Folgekomplikation ist eine hohe eigene Erfahrung der Behandlungseinrichtung bzw. ein enger Austausch mit der Behandlungseinrichtung, in der die Therapie stattgefunden hat, nötig. Dafür sollte vorhandene Expertise von bereits zertifizierten und hoch spezialisierten Zentren genutzt werden. Vor dem Hintergrund, dass derzeit nur limitierte Erfahrungen mit dem Therapieprinzip einer Gentherapie zur Behandlung der Hämophilie vorliegen und unbekannte Nebenwirkungen und Komplikationen auftreten können, ist es erforderlich, den Behandlungsprozess strukturiert und für etwaige Komplikationen vorbereitet zu organisieren. Dies dient der Entwicklung von Routinen, die in

die bereits etablierten Versorgungsstrukturen integriert werden sollen, wie auch der Förderung der Prozessqualität durch Reaktionsweisen auf vorhersehbare Komplikationen und Herausforderungen im Behandlungsablauf. Es sind Standard Operating Procedures (SOP) zu entwickeln, welche die Erkennung und Behandlung dieser Komplikationen festlegen und dementsprechend einzuhalten sind. Diese SOP sind im Rahmen des Nachweisverfahrens stets vorzulegen.

Da das Ansprechen auf das Gentherapeutikum und die damit verbundene Genexpression verzögert eintreten kann, ist es essentiell, entsprechende Faktor-Präparate für eine Notfallbehandlung auftretender Blutungen vorrätig zu halten. Um diese Verfügbarkeit sicherzustellen sind entsprechende Maßnahmen in der SOP festzulegen.

#### Zu Absatz 2 und 3

Der Behandlungsablauf bei einer Therapie mit Gentherapeutika bei Hämophilie macht aufgrund des Charakters einer Gentherapie und noch begrenzte Kenntnissen zur Dauer der Wirkung sowie ggf. auftretender Nebenwirkungen eine langfristige Nachbeobachtung erforderlich. Daher kommt der Nachsorge der Therapie eine hohe Bedeutung zu. Insbesondere vor dem Hintergrund der bislang limitierten Erkenntnisse, möglichen unbekanntem Risiken der Einmaltherapie und zur Verlaufsbeobachtung in Bezug auf die langfristige Entwicklung.

**Es wird davon ausgegangen, dass die Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen, die Durchführung sowie die Nachsorge der Therapie in der Regel im ambulanten Setting und zum großen Teil in bereits in der Versorgung etablierten Hämophilie-Zentren erfolgen. Hierbei kann die Indikationsstellung und Durchführung der Therapie sowie die entsprechende Nachsorge jedoch in unterschiedlichen Behandlungseinrichtungen erfolgen.**

Um einen bestmöglichen Behandlungsverlauf zu gewährleisten und zeitliche Verzögerungen und Informationsverluste zu vermeiden, sind entsprechende SOP zu erstellen, welche die Übergänge von der Behandlung zur anschließenden Nachsorge der Therapie regeln. Hierbei sind insbesondere Vorgaben zur möglichen Zusammenarbeit der Behandlungszentren bzw. Leistungserbringer zu spezifizieren.

Aufgrund der Pathogenese der Erkrankung und der gegebenenfalls auftretenden Immunreaktion kann eine zeitlich enge Abstimmung der Einrichtungen bzw. Leistungserbringer, welche die Durchführung und Indikationsstellung bzw. die Nachsorge der Therapie vorgenommen haben, hinsichtlich der Übermittlung der Befunde oder der Einleitung und Anpassung einer immunsupprimierenden Therapie von Relevanz sein. Daher muss die SOP Vorgaben zur Kommunikation der Behandlungseinrichtungen untereinander enthalten, die eine Rücksprache ermöglichen.

#### Zu § 7 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation der Nachsorge

##### Zu Absatz 1

Auch im Rahmen der Nachsorge im Anschluss an die Durchführung der Therapie in der Behandlungseinrichtung, die die Anforderungen nach den §§ 2 bis 6 erfüllt, ergeben sich für mit einem Gentherapeutikum behandelte Patientinnen und Patienten spezielle Anforderungen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass spezifische Nebenwirkungen auftreten können, welche durch eine Immunreaktion zum Versagen der Gentherapie führen können. Der in der SOP nach § 6 Absatz 2 erstellte Nachsorgeplan ist im Rahmen der Nachsorge entsprechend zu berücksichtigen.

##### Zu Absatz 2

Die Nachsorge der Therapie ist zur Langzeit-Nachbeobachtung für fünfzehn Jahre zu gewährleisten. Entsprechendes ist auch in den Auflagen zur Zulassung geregelt.

Im Rahmen dieser Nachsorge sind die Patientinnen und Patienten regelmäßig einzubestellen, um die Aktivität des jeweiligen Gerinnungsfaktors sowie die Laborwerte zur Einschätzung der Leberfunktion (Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und Kreatinphosphokinase (CPK)) zu bestimmen. Dies soll ein schnelles Eingreifen bei Auftreten von Nebenwirkungen ermöglichen und Aussagen zur Langzeitwirksamkeit der Gentherapie erlauben. Darüber hinaus muss die Erhebung der Faktoraktivität sowie der Laborwerte zur Überprüfung der Leberfunktion möglich und diese Ergebnisse innerhalb von 24 Stunden verfügbar sein, um eine entsprechende Therapieempfehlung an die Patientinnen und Patienten zu übermitteln.

#### Zu Absatz 3

Anknüpfend an die Ausführungen zu § 6 Absatz 3 informiert die Behandlungseinrichtung der Nachsorge die Behandlungseinrichtung, welche die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie vorgenommen hat, innerhalb von zwei Werktagen über die Ergebnisse von Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge. Es wird davon ausgegangen, dass die Information nach vollständigem Vorliegen der Ergebnisse erfolgt, sofern nicht aus Gründen der Dringlichkeit eine vorherige Information erforderlich ist. Die hierfür erforderliche SOP kann eine eigene SOP sein oder Bestandteil der SOP nach § 6 Absatz 2 sein. Hierbei kann eine Rücksprache mit der Behandlungseinrichtung erfolgen, welche die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie vorgenommen hat, um bei auftretenden Nebenwirkungen einen optimale Therapieentscheidung zu treffen.

#### Zu § 8 Anforderungen an die Erfahrung in der Behandlungseinrichtung zur Nachsorge

Bezüglich der Anforderungen an die Erfahrung in der Behandlungseinrichtung, welche die Nachsorge der Patientinnen und Patienten, die mit einem Gentherapeutikum behandelt wurden, übernimmt, wird auf die grundlegenden Ausführungen zu Anforderungen an die Erfahrung der Behandlungseinrichtung zur Durchführung der Therapie in § 2 verwiesen.

Auf Basis des Anforderungen der GTH-Leitlinie an Hämophilie-Zentren der Kategorie Hemophilia Treatment Center (HTC) wird eine hinreichende Erfahrung als gegeben angesehen, sofern eine kontinuierliche Behandlung von mindestens 10 Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A und/oder Hämophilie B und/oder Von-Willebrand-Erkrankung Typ 3 erfolgt ist. Vor diesem Hintergrund wird innerhalb der vorliegenden Richtlinie eine Behandlung von  $\geq 10$  Patientinnen und Patienten mit den Diagnosen schwere Hämophilie A, schwere Hämophilie B oder schweres Willebrand-Jürgens-Syndrom (D66, D67, D68.00, D68.01, D68.09 nach ICD-10-GM-2023) im letzten Kalenderjahr als Mindestanforderung für die Erfahrung der Behandlungseinrichtung, welche die Nachsorgen der Therapie vornimmt, festgelegt. Eine Schwere Hämophilie liegt vor, sofern die Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Aktivität bei  $< 1\%$  liegt oder wenn bei einem Willebrand-Jürgens-Syndrom eine dauerhaft behandlungsbedürftige Hypokoagulabilität auftritt.

Der Nachweis der Behandlungsmengen kann dabei entsprechend der angehängten Checklisten oder über den Auszug der Meldung an das Deutsche Hämophilie Register erfolgen.

#### Zu § 9 Anforderungen an das Personal in der Nachsorge

Bezüglich der personellen Anforderungen für die Nachsorge in § 9 wird auf die grundlegenden Ausführungen zum für die Therapie verantwortlichen, ärztlichen Personal in § 3 verweisen, welche ebenfalls hier zutreffend sind. Da die Kontrolle der Wirksamkeit der Gentherapie sowie die Überwachung einer aufkommenden Immunreaktion, die nach der Gabe eines Gentherapeutikums auftreten und den Therapieerfolg gefährden kann, notwendig ist, wird im Rahmen der Nachsorge der Patientinnen und Patienten mit Hämophilie die Facharztqualifikation Innere Medizin, Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Transfusionsmedizin für die verantwortliche Ärztin bzw. den verantwortlichen Arzt

vorausgesetzt. Darüber hinaus ist unabhängig von der Facharztqualifikation die Zusatzweiterbildung Hämostaseologie erforderlich.

#### 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.

Die Kontrollen und Prüfungen im Rahmen der Durchführungsbestimmungen können bei Gentherapie zur Behandlung der Hämophilie nach pflichtgemäßem Ermessen der Kassenärztlichen Vereinigung oder des Medizinischen Dienstes im schriftlichen Verfahren nach Aktenlage erfolgen.

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

#### 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 Gentherapie zur Behandlung der Hämophilie 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.

#### Zu § 13 Übergangsregelungen

Haben Leistungserbringer bereits vor dem Inkrafttreten dieser Richtlinie Therapien mit Gentherapie bei Hämophilie angewendet oder Patientinnen und Patienten im Rahmen der Nachsorge dieser Gentherapien behandelt, haben diese den Nachweis gemäß § 10 Absatz 2, § 11 und § 12 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 neu eingefügten 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 Anlagen 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:

- **§ 1 Absatz 3** wird gemäß Position A nicht übernommen.
- In **§ 2** wird Position B übernommen.
- In **§ 2** wird darüber hinaus die Angabe „ICD-10-GM-2023“ wie folgt aktualisiert „ICD-10-GM-2024“.
- In **§ 3 Absatz 1** wird der Halbsatz „[...] und mindestens eine weitere Ärztin oder ein weiterer Arzt [...]“ gemäß Position A übernommen.
- **§ 3 Absatz 2 Satz 3 und 4** wird gemäß Position B nicht übernommen.
- **§ 4** wird gemäß Position B nicht übernommen. Die sich dadurch ergebenden, veränderten Nummerierungen werden im Folgenden nicht berücksichtigt.
- **§ 5 Absatz 1 Satz 2 bis 4** werden wie folgt gefasst: „<sup>2</sup>Hierzu müssen die Ergebnisse einer mit einem validierten Verfahren durchgeführten molekulargenetischen Diagnostik der Hämophilie sowie die Ausgangswerte der Laborparameter Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Kreatinphosphokinase (CPK) vorliegen. <sup>3</sup>Die Einhaltung der Anforderung ist durch die Dokumentation des Ergebnisses in der Patientenakte nachzuweisen. <sup>4</sup>Im Übrigen bleiben die einzuhaltenden Anforderungen der amtlichen Fachinformation unberührt.“
- **§ 5 Absatz 2 Satz 2** wird gemäß Position B nicht übernommen.
- In **§ 5 Absatz 2** wird dafür folgender Satz 2 eingefügt: „<sup>2</sup>Soweit es sich um Patientinnen und Patienten mit vorbestehenden Infektionen mit HIV handelt, ist eine Fachärztin oder ein Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie oder ein Facharzt oder eine Fachärztin mit der Zusatzweiterbildung Infektiologie oder Immunologie oder eine Ärztin oder ein Arzt mit einer Genehmigung nach der Qualitätssicherungsvereinbarung zur spezialisierten Versorgung von Patienten mit HIV-Infektion/AIDS-Erkrankung hinzuzuziehen.“
- **§ 7 Absatz 1 Satz 3 und 4** werden gemäß Position B nicht übernommen.

- **§ 8 Absatz 2** wird gemäß Position A übernommen und § 8 Absatz 4 Position B wird als Satz 4 in § 8 Absatz 2 eingefügt. § 8 Absatz 2 wird daher wie folgt gefasst: „<sup>1</sup>Die Nachsorge der Therapie mit dem Genterapeutikum ist bis mindestens fünfzehn Jahre nach Durchführung der Therapie nach Maßgabe der personellen, fachlichen und strukturellen Anforderungen gemäß §§ 7 bis 9 zu gewährleisten. <sup>2</sup>Die Nachsorge hat durch regelmäßige Einbestellung des Patienten oder der Patientin zu erfolgen. <sup>3</sup>Bei jeder Vorstellung sind der jeweilige Gerinnungsfaktor sowie Laborwerte zur Überprüfung der Leberfunktion (Alaninamino-transferase (ALT), Aspartat-amino-transferase (AST) und Kreatin-phosphokinase (CPK)) zu bestimmen. <sup>4</sup>Darüber hinaus muss in der Behandlungseinrichtung, in der die Nachsorge der Therapie mit dem Genterapeutikum erfolgt:
  1. eine werktäglichen Erhebung der Faktoraktivität sowie der Laborwerte zur Überprüfung der Leberfunktion,
  2. die Verfügbarkeit der Ergebnisse nach Nummer 1 innerhalb von 24 Stunden und
  3. die Interpretation von Laborwerten und die Übermittlung von Therapieempfehlungen an die Patientin bzw. den Patienten,
 möglich sein. <sup>5</sup>Die Ergebnisse nach Satz 3 und 4 sind durch die Dokumentation in der Patientenakte nachzuweisen. <sup>6</sup>Im Übrigen bleiben die einzuhaltenden Anforderungen der amtlichen Fachinformation unberührt.“
- **§ 8 Absatz 3** wird gemäß Position A übernommen und redaktionell wie folgt geändert: „<sup>1</sup>Die Behandlungseinrichtung, in der die Nachsorge der Therapie mit dem Genterapeutikum erfolgt, informiert die Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und Durchführung der Therapie der jeweiligen Patientin bzw. des jeweiligen Patienten stattgefunden hat, innerhalb von zwei Werktagen über ~~die Durchführung und~~ die Ergebnisse von Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge. [...]“
- **§ 8 Absatz 4** entfällt, da dieser in § 8 Absatz 2 eingefügt wurde.
- **§ 10 Absatz 2** wird gemäß Position B nicht übernommen.
- Aufgrund der Änderungen in Teil a. Qualitätsanforderungen werden die Verweise in § 11 Absatz 1 ausgehend von Position B wie folgt angepasst: „§ 2, § 3 Absatz 1 und Absatz 2 Satz 1, ~~§ 5~~ § 4 Absatz 1 Satz 2 und Absatz 2 Satz 1 und 2, ~~§ 6~~ § 5 Absatz 1 Satz 1, ~~§ 7~~ § 6“
- In **§ 11 Absatz 3** wird Position A übernommen.
- Aufgrund der Änderungen in Teil a. Qualitätsanforderungen wird § 13 Absatz 1 wie folgt angepasst: „Bei den die Behandlungseinrichtungen betreffenden Qualitätsanforderungen in ~~§ 8 bis 10~~ § 7 Absatz 1 in Verbindung mit Absatz 2 Satz 1 bis 4 und Absatz 3 Satz 1 und 3, § 8 und § 9 handelt es sich um Mindestanforderungen im Rahmen der Nachsorge der ATMP-Therapie.“
- Die Überschrift des Anhang 1 wird wie folgt angepasst: „Übersicht zu Kodierungen von Diagnosen (ICD-10-GM) ~~sowie Operationen und Prozeduren (OPS und ICD-10-GM) sowie GOP gemäß EBM~~“
- Der Anhang 1a „Übersicht Operationen und Prozeduren (OPS) und GOP gemäß EBM“ wird neu eingefügt.
- Folgender Absatz wird in Anhang 1a eingefügt: „Die folgenden Aufzählungen der OPS-Codes und GOP haben lediglich informativen Charakter. Sie sind bezogen auf den angegebenen Stand, nicht abschließend und haben keinen Einfluss auf den Anwendungsbereich der Anlage IV“

- Die Tabelle der Gebührenordnungspositionen (GOP) in Anhang 1 wird gemäß Position B übernommen und in Anhang 1a verschoben.
- Die Tabelle der OPS-Kodierungen in Anhang 1 wird durch die gemäß Endversion 2024 neu hinzugekommenen OPS-Codes ergänzt und in Anhang 1a verschoben.

### 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 122.627 Euro.

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

### 4. Verfahrensablauf

Der G-BA hat am 16. Juni 2022 für Gentherapien bei Hämophilie (Wirkstoffe: Valoctocogene roxaparvovec zur Behandlung der Hämophilie A und Etranacogene dezaparvovec zur Behandlung der Hämophilie B) 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) 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 der Verband der privaten Krankenversicherung, die Bundesärztekammer und der Deutsche Pflegerat beteiligt.

Die Frist zur Abgabe der Stellungnahmen war der 25. August 2023. Die mündliche Anhörung wurde am 11. September 2023 durchgeführt.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. September 2023 beraten und die abschließende Beratung der Beschlussvorlage erfolgte in der Sitzung des Unterausschusses am 7. November 2023.

Dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) wurden mit Schreiben vom 7. November 2023 die Beschlussunterlagen zur Benehmensherstellung über den Entwurf zur Neufassung einer 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 4. Dezember 2023 wurde das Benehmen hergestellt.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 die Änderung der ATMP-QS-RL beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Plenum	16.06.2022	Beschluss über die Einleitung eines Beratungsverfahrens zur Änderung der ATMP-QS-RL
AG ATMP QS	28.07.2022 25.08.2022	Beratung zur Erstfassung der Anlage IV der ATMP-QS-RL.

	29.09.2022 20.10.2022 24.11.2022 26.01.2023 23.02.2023 30.03.2023 27.04.2023 25.05.2023 29.06.2023	
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juli 2023	Beratung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Erstfassung der Anlage IV der ATMP-QS-RL.
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen und Durchführung der mündlichen Anhörung
AG ATMP QS	26. September 2023 20. Oktober 2023	Beratung über die Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2023	Beratung der Beschlussvorlage zur Erstfassung der Anlage IV der ATMP-QS-RL
Plenum	21. Dezember 2023	Beschlussfassung

## **Anlage I – Bürokratiekostenermittlung zum Beschluss über Änderung der ATMP-QS-RL: Erstfassung der Anlage IV – Gentherapeutika bei Hämophilie**

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

Der vorliegende Beschluss regelt Qualitätsanforderungen bei der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Arzneimitteln für neuartige Therapien aus der Gruppe der Gentherapeutika zur Behandlung der Hämophilie und in diesem Zusammenhang lassen sich neue Informationspflichten für die 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 1 vor erstmaliger Leistungserbringung von im Besonderen Teil qualitätsgesicherten ATMP gegenüber den Landesverbänden der Krankenkassen und den Ersatzkassen bzw. der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung (KV) anzuzeigen, dazu ist die Checkliste nach Anhang 2 Teil 1 zu übermitteln. Darüber hinaus sind dem Medizinischen Dienst, der örtlich für das zu begutachtende Krankenhaus zuständig ist, bzw. der zuständigen KV die Checkliste nach Anhang 3 Teil 1 sowie die SOP gemäß § 6 zu übermitteln (§ 10 Absatz 2).

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**

<b>Standardaktivität</b>	<b>Min</b>	<b>Qualifikationsniveau</b>	<b>Bürokratiekosten je Einrichtung</b>
Einarbeitung in die Informationspflicht	60	hoch (59,1 €/h)	59,10
Beschaffung der Daten	60	hoch (59,1 €/h)	59,10
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
<b>Gesamt</b>	<b>193</b>		<b>188,29</b>

Hinsichtlich der Anzahl Einrichtungen wird davon ausgegangen, dass die aus dem Anzeigeverfahren resultierende Dokumentationsverpflichtung etwa 140 Kliniken,

Behandlungszentren und spezialisierte Arztpraxen<sup>4</sup> betrifft. Somit gehen mit dem Anzeigeverfahren Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 26.361 Euro (140 x 188,29 Euro) einher. Da eine Anzeige alle zwei Jahre erfolgen wird, ergeben sich jährliche Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 13.181 Euro (26.361 Euro / 2).

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
<i>Gesamt</i>	1.365

Aus dieser ex ante-Schätzung ergibt sich je Nachweisverfahren ein zeitlicher Aufwand von 1.365 Minuten bzw. 22,75 Stunden je Einrichtung, was Bürokratiekosten in Höhe von jeweils geschätzt 1.345 Euro (59,1 Euro x 22,75) entspricht. Wie bereits ausgeführt, wird davon ausgegangen, dass maximal 140 Einrichtungen betroffen sind, daraus resultieren Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 188.300 Euro (1.345 Euro x 140). Da das Nachweisverfahren alle zwei Jahre erfolgen wird, ergeben sich jährliche Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 94.150 Euro (188.300 Euro / 2).

Zudem werden gemäß § 16 Absatz 2 und 3 des Allgemeinen Teils der ATMP-QS-RL Regelungen zur Erfüllung der Qualitätsanforderungen getroffen, die bürokratische Aufwände für die zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassenen oder ermächtigten Leistungserbringer auslösen. Die Kontrolle auf Grundlage der ärztlichen Dokumentation erfolgt gemäß § 16a Absatz 4 des Allgemeinen Teils der ATMP-QS-RL im Rahmen der zufallsgesteuerten Stichprobenprüfung.

<sup>4</sup> Quelle: Jahresbericht 2020 des Deutsche Hämophilieregisters (DHR) im Paul-Ehrlich-Institut unter <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilieregister/dhr-jahresbericht-2020.pdf?blob=publicationFile&v=4>, 09.2022, Abruf am 04.10.2023

Die Messung des Statistischen Bundesamtes sieht für die Stichprobenprüfung für eine etwaige schriftliche Dokumentation folgendes zeitliches Gerüst vor:

**Tabelle 3: Abbildung der im Rahmen der Stichprobenprüfung erforderliche Standardaktivitäten**

Standardaktivität	Min	Qualifikationsniveau	Bürokratiekosten je Vorgang in €
Einarbeitung in die Informationspflicht	5	durchschnittlich (33,9 €/h)	2,83
Beschaffung der Daten	37,5	durchschnittlich (33,9 €/h)	21,19
Formulare ausfüllen, Beschriftung, Kennzeichnung	17,5	durchschnittlich (33,9 €/h)	9,89
Fehlerkorrektur	5	durchschnittlich (33,9 €/h)	2,83
Datenübermittlung an zuständige Stellen und Veröffentlichung	3	durchschnittlich (33,9 €/h)	1,7
Kopieren, Archivieren, Verteilen	10	durchschnittlich (33,9 €/h)	5,65
<b>Summe</b>	<b>78</b>		44,09 + 2 Euro Zusatzkosten <b>46,09</b>

Der Vorgabe folgend, dass 104 vertragsärztliche Einrichtungen zu überprüfen sind, entstehen im Rahmen der Stichprobenprüfung jährlichen Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 4.793 Euro (46,09 Euro x 104).

## **II. 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 §§ 7 bis 9 durch die Hochschulambulanzen und die zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassene oder ermächtigte Leistungserbringer mittels der Checkliste nach Anhang 4 Teil 1 gegenüber der zuständigen Stelle anzuzeigen. Da es sich um einfache Checklisten handelt, wird der Aufwand für die Überprüfung der Einhaltung der Mindestanforderungen im ambulanten Bereich wie folgt einordnet:

**Tabelle 4: 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

Unter Berücksichtigung der 140 nachsorgenden Behandlungseinrichtungen und Bürokratiekosten je Einrichtung von rund 75,02 Euro entstehen im Rahmen der Nachsorge der Therapie mit dem Gentherapeutikum jährliche Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 10.503 Euro (75,02 Euro x 140).

### III. Zusammenfassung

Aus dem vorliegenden Beschluss ergeben sich jährliche Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 122.627 Euro:

**Tabelle 4: Zusammenfassende Übersicht**

	Bürokratiekosten	Frequenz
Anzeige- und Nachweisverfahren	112.124 Euro	jährlich
Überprüfung der Einhaltung von Qualitätsanforderungen im Rahmen der Nachsorge	10.503 Euro	jährlich

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss

# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der  
ATMP-QS-RL:

## Erstfassung der Anlage IV – Gentherapeutika bei Hämophilie

Vom 21. Dezember 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 die Änderung der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS-RL) in der Fassung vom 4. November 2021 (BAnz AT 13.06.2022 B2), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juni 2023 (BAnz AT 24.11.2023 B3) geändert worden ist, beschlossen:

- I. § 23 wird wie folgt geändert:
  1. In Nummer 3 wird der Punkt durch ein Komma ersetzt.
  2. Folgende Nummer 4 wird angefügt: „Gentherapeutika bei Hämophilie in Anlage IV.“.
- II. Der Richtlinie wird die Anlage IV nach Maßgabe der diesem Beschluss beigefügten Anlage 1 angefügt.
- III. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

# Anlage IV

der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der  
Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien  
gemäß § 136a Absatz 5 SGB V  
(ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL)

Gentherapeutika bei Hämophilie

## Inhalt

<b>a.</b>	<b>Qualitätsanforderungen .....</b>	<b>23</b>
§ 1	Gegenstand .....	23
§ 2	Anforderungen an die Erfahrung in der Behandlungseinrichtung zur Durchführung der Therapie.....	23
§ 3	Anforderungen an das ärztliche Personal zur Durchführung der Therapie .....	23
§ 4	Anforderungen an die Indikationsstellung für die Durchführung der Therapie .....	24
§ 5	Anforderungen an die Aufklärung der Patientinnen und Patienten zur Durchführung der Therapie.....	24
§ 6	Anforderungen an Infrastruktur und Organisation zur Durchführung der Therapie	24
§ 7	Anforderungen an Infrastruktur und Organisation der Nachsorge .....	25
§ 8	Anforderungen an die Erfahrung in der Behandlungseinrichtung zur Nachsorge ....	26
§ 9	Anforderungen an das Personal in der Nachsorge.....	26
<b>b.</b>	<b>Besondere Bestimmungen.....</b>	<b>27</b>
§ 10	Besondere Bestimmungen zur Einhaltung von Qualitätsanforderungen für zugelassene Krankenhäuser und zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassene oder ermächtigte Leistungserbringer.....	27
§ 11	Besondere Bestimmungen zur Einhaltung von Qualitätsanforderungen für Leistungen durch Hochschulambulanzen oder nachstationäre Versorgung nach § 115a SGB V .....	27
§ 12	Besondere Bestimmungen zur Einhaltung von Qualitätsanforderungen an die nachsorgende Behandlungseinrichtung.....	27
§ 13	Übergangsregelung .....	28
<b>Anhang 1</b> .....	<b>Übersicht zu Kodierungen von Diagnosen (ICD-10-GM).....</b>	<b>29</b>
<b>Anhang 1a</b> .....	<b>Übersicht Operationen und Prozeduren (OPS) und GOP gemäß EBM .....</b>	<b>30</b>
<b>Anhang 2</b> ..	<b>Checkliste für das Nachweisverfahren nach §§ 10 und 11 zur Erfüllung von Anforderungen nach Maßgabe §§ 2 bis 6.....</b>	<b>31</b>

<b>Anhang 3</b> .....	Ergänzende Checkliste für das Nachweisverfahren nach §§ 10 und 11 zur Erfüllung von Prozessanforderungen nach Maßgabe der §§ 2 bis 6 .....	36
<b>Anhang 4</b> .....	Checkliste für das Nachweisverfahren nach § 12 zur Erfüllung von Anforderungen nach Maßgabe der §§ 7 bis 9 (Nachsorge).....	39

## **a. Qualitätsanforderungen**

### **§ 1 Gegenstand**

- (1) In dieser Anlage werden auf Grundlage des Allgemeinen Teils dieser Richtlinie (Abschnitt I.) Anforderungen an die Qualität bei der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) aus der Gruppe der Gentherapeutika zur Behandlung der Hämophilie festgelegt.
- (2) <sup>1</sup>Hämophilie im Sinne von Absatz 1 sind die genetisch bedingten Erkrankungen Hämophilie A und Hämophilie B (D66 und D67 nach ICD-10-GM-2024), welche mit einem X-chromosomal-rezessiven erblichen Gerinnungsdefekt aufgrund eines Mangels des Faktor VIII (Hämophilie A) oder eines Mangels des Faktors IX (Hämophilie B) einhergehen. <sup>2</sup>ATMP im Sinne von Absatz 1 aus der Gruppe der Gentherapeutika bei Hämophilie sind rekombinante Adeno-assoziierte Virusvektor-basierte Gentherapien, die eine Kopie des Gens liefern, das für den humanen Faktor VIII bzw. Faktor IX kodiert. <sup>3</sup>Der Anhang 1 enthält eine Übersicht für Codes von Diagnosen.
- (3) Die Anforderungen aus dem Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG), beispielsweise der Registermeldung, bleiben unberührt.

### **§ 2 Anforderungen an die Erfahrung in der Behandlungseinrichtung zur Durchführung der Therapie**

Eine Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, muss über Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hereditären oder erworbenen Faktormangelzuständen und sonstigen Koagulopathien verfügen, dokumentiert durch  $\geq$  30 Patientinnen und Patienten innerhalb des letzten Kalenderjahres, das der Arzneimittelanwendung vorausgegangen ist, mit schwerer Hämophilie mit dieser Diagnose (D66, D67, D68.00, D68.01, D68.09 nach ICD-10-GM-2023 beziehungsweise der im Bezugszeitraum jeweils geltenden Fassung) oder über die Meldung der Behandlung an das Deutsche Hämophilie Register.

### **§ 3 Anforderungen an das ärztliche Personal zur Durchführung der Therapie**

- (1) In der Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, müssen die für die Anwendung des Gentherapeutikum verantwortliche Ärztin oder der verantwortliche Arzt und mindestens eine weitere Ärztin oder ein weiterer Arzt Fachärztinnen oder Fachärzte für Innere Medizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie oder Fachärztinnen oder Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie oder Fachärztinnen oder Fachärzte Transfusionsmedizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie sein.
- (2) <sup>1</sup>Ergänzend zu den Anforderungen nach Absatz 1 sind in der Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, die Verfügbarkeit der Fachdisziplin Innere Medizin und Gastroenterologie zur Diagnostik und Behandlung von Lebererkrankungen

sicherzustellen. <sup>2</sup>Die Verfügbarkeit der Fachdisziplin ist durch die Behandlungseinrichtung oder nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 Satz 2 i.V.m. § 3 Absatz 5 des Allgemeinen Teils durch Kooperationen zu gewährleisten. <sup>3</sup>Für jede kooperierende Einrichtung ist eine Ansprechpartnerin oder ein Ansprechpartner zu benennen.

#### **§ 4 Anforderungen an die Indikationsstellung für die Durchführung der Therapie**

- (1) <sup>1</sup>Grundsätzliche Voraussetzung für die Indikationsstellung ist die Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen des Gentherapeutikums in der Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt. <sup>2</sup>Hierzu müssen die Ergebnisse einer mit einem validierten Verfahren durchgeführten molekulargenetischen Diagnostik der Hämophilie sowie die Ausgangswerte der Laborparameter Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Kreatinphosphokinase (CPK) vorliegen. <sup>3</sup>Die Einhaltung der Anforderung ist durch die Dokumentation des Ergebnisses in der Patientenakte nachzuweisen. <sup>4</sup>Im Übrigen bleiben die einzuhaltenden Anforderungen der amtlichen Fachinformation unberührt.
- (2) <sup>1</sup>Die Entscheidung für die Therapie mit einem Gentherapeutikum muss durch Fachärztinnen oder Fachärzte, welche die Anforderungen nach § 3 Absatz 1 erfüllen, und unter Berücksichtigung der Befunde gemäß Absatz 1 erfolgen. <sup>2</sup>Soweit es sich um Patientinnen und Patienten mit vorbestehenden Infektionen mit HIV handelt, ist eine Fachärztin oder ein Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie oder ein Facharzt oder eine Fachärztin mit der Zusatzweiterbildung Infektiologie oder Immunologie oder eine Ärztin oder ein Arzt mit einer Genehmigung nach der Qualitätssicherungsvereinbarung zur spezialisierten Versorgung von Patienten mit HIV-Infektion/AIDS-Erkrankung hinzuzuziehen. <sup>3</sup>Datum, eingebundene Ärztinnen oder Ärzte und Beratungsergebnis sind durch die Dokumentation in der Patientenakte nachzuweisen.

#### **§ 5 Anforderungen an die Aufklärung der Patientinnen und Patienten zur Durchführung der Therapie**

- (1) <sup>1</sup>Die Aufklärung der Patientinnen oder Patienten muss vor Anwendung des ATMP erfolgen. <sup>2</sup>Die Durchführung der Aufklärung ist durch die Dokumentation in der Patientenakte nachzuweisen.
- (2) Die Aufklärung soll insbesondere folgende Aspekte umfassen:
  1. Mögliche verfügbare therapeutische Alternativen im Hinblick auf die Auswahl der Behandlungsoptionen, deren möglichen Nutzen und Risiken und den zeitlichen Ablauf der geplanten Untersuchungen, sowie
  2. die Aufklärung über den weiteren Ablauf der Behandlung und den Nachsorgeprozess mit einer gegebenenfalls notwendigen, engmaschigen Kontrolle.

#### **§ 6 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation zur Durchführung der Therapie**

- (1) <sup>1</sup>In der Behandlungseinrichtung, in der Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, müssen spezifische Standard Operating Procedures (SOP) für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von und den Umgang mit Komplikationen vorhanden sein. <sup>2</sup>Die SOP

nach Satz 1 müssen Vorgaben zur Verfügbarkeit von Faktorkonzentraten zur Notfallbehandlung enthalten.

(2) In der Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie im Sinne dieser Anlage erfolgt, muss eine spezifische SOP für die Übergänge zwischen der Behandlung mit und der Nachsorge von einer Anwendung eines Gentherapeutikums bei Hämophilie vorhanden sein, die mindestens die folgenden Punkte beinhaltet:

1. Vorgaben zur Zusammenarbeit mit den nachbehandelnden Behandlungseinrichtungen beziehungsweise Ärztinnen und Ärzten,
2. die Verpflichtung zur Erstellung und Übermittlung eines patientenbezogenen Nachsorgeplans,
3. Angaben, in welchen Zeiträumen eine Wiedervorstellung der Patientin bzw. des Patienten in der Behandlungseinrichtung erfolgen soll, und
4. Angaben, welche Symptome oder Komplikationen Anlass zur unmittelbaren Vorstellung in einer zur Durchführung der Therapie mit Gentherapeutika bei Hämophilie qualifizierten Behandlungseinrichtung geben.

(3) <sup>1</sup>Die Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, muss für eine Behandlungseinrichtung, in der die Nachsorge der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, für Rückfragen erreichbar sein, insbesondere zur Rücksprache bei Einleitung oder Anpassung einer immunsupprimierenden Therapie. <sup>2</sup>Entsprechende Vorgaben sind in der SOP nach Absatz 2 zu treffen.

## **§ 7 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation der Nachsorge**

(1) Die Nachsorge der Therapie mit dem Gentherapeutikum findet nach Maßgabe der folgenden Regelungen unter Berücksichtigung der SOP nach § 6 Absatz 2 statt.

(2) <sup>1</sup>Die Nachsorge der Therapie mit dem Gentherapeutikum ist bis mindestens fünfzehn Jahre nach Durchführung der Therapie nach Maßgabe der personellen, fachlichen und strukturellen Anforderungen gemäß §§ 7 bis 9 zu gewährleisten. <sup>2</sup>Die Nachsorge hat durch regelmäßige Einbestellung des Patienten oder der Patientin zu erfolgen. <sup>3</sup>Bei jeder Vorstellung sind der jeweilige Gerinnungsfaktor sowie Laborwerte zur Überprüfung der Leberfunktion (Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und Kreatinphosphokinase (CPK)) zu bestimmen. <sup>4</sup>Darüber hinaus muss in der Behandlungseinrichtung, in der die Nachsorge der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt:

1. eine werktäglichen Erhebung der Faktoraktivität sowie der Laborwerte zur Überprüfung der Leberfunktion,
2. die Verfügbarkeit der Ergebnisse nach Nummer 1 innerhalb von 24 Stunden und
3. die Interpretation von Laborwerten und die Übermittlung von Therapieempfehlungen an die Patientin bzw. den Patienten,

möglich sein. <sup>5</sup>Die Ergebnisse nach Satz 3 und 4 sind durch die Dokumentation in der

Patientenakte nachzuweisen. <sup>6</sup>Im Übrigen bleiben die einzuhaltenden Anforderungen der amtlichen Fachinformation unberührt.

- (3) <sup>1</sup>Die Behandlungseinrichtung, in der die Nachsorge der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, informiert die Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und Durchführung der Therapie der jeweiligen Patientin bzw. des jeweiligen Patienten stattgefunden hat, innerhalb von zwei Werktagen über die Ergebnisse von Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge. <sup>2</sup>Es kann eine Rücksprache mit der Behandlungseinrichtung erfolgen, in der die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie erfolgt ist. <sup>3</sup>Zur Regelung nach Satz 1 muss eine spezifische SOP vorliegen.

#### **§ 8 Anforderungen an die Erfahrung in der Behandlungseinrichtung zur Nachsorge**

Eine Behandlungseinrichtung, in der die Nachsorge der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, muss über Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hereditären oder erworbenen Faktormangelzuständen und sonstigen Koagulopathien verfügen, dokumentiert durch  $\geq 10$  Patientinnen und Patienten innerhalb des letzten Kalenderjahres, das der Arzneimittelanwendung vorausgegangen ist, mit schwerer Hämophilie mit dieser Diagnose (D66, D67, D68.00, D68.01, D68.09 nach ICD-10-GM-2023 beziehungsweise der im Bezugszeitraum jeweils geltenden Fassung) oder über die Meldung der Behandlung an das Deutsche Hämophilie Register.

#### **§ 9 Anforderungen an das Personal in der Nachsorge**

In der Behandlungseinrichtung, in der die Nachsorge der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, müssen die für die Nachsorge verantwortliche Ärztin oder der verantwortliche Arzt Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie oder Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie oder Fachärztin oder Facharzt für Transfusionsmedizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie sein.

## **b. Besondere Bestimmungen**

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

- (1) Bei den die Behandlungseinrichtungen betreffenden Qualitätsanforderungen in § 2, § 3 Absatz 1 und Absatz 2 Satz 1, § 4 Absatz 1 Satz 2 und Absatz 2 Satz 1 und 2, § 5 Absatz 1 Satz 1, § 6 handelt es sich um Mindestanforderungen.
- (2) <sup>1</sup>Aufgrund einer Anzeige nach § 10 Absatz 3 oder Absatz 5 Satz 5 beziehungsweise einer Anzeige und einem Antrag nach § 16 Absatz 4 oder Absatz 6 des Allgemeinen Teils dieser Richtlinie hat der Leistungserbringer die für den Nachweis der Erfüllung der Mindestanforderungen erforderlichen einrichtungs- und personenbezogenen Daten gemäß § 10 Absatz 5 beziehungsweise § 16 Absatz 2 des Allgemeinen Teils dieser Richtlinie anhand des Vordrucks der Checkliste nach Anhang 2 Teil 1 zu übermitteln. <sup>2</sup>Die SOP gemäß § 6 sind stets vorzulegen. <sup>3</sup>Aufgrund einer Anzeige nach § 10 Absatz 5 Satz 5 beziehungsweise § 16 Absatz 6 des Allgemeinen Teils dieser Richtlinie ist darüber hinaus auch Anhang 3 Teil 1 vorzulegen.
- (3) Abweichend von § 43 Absatz 1 Abschnitt 4 Unterabschnitt 2 Teil B MD-QK-RL beziehungsweise § 16a Absatz 2 Satz 1 können die Kontrollen oder Prüfungen nach pflichtgemäßem Ermessen der zuständigen Stelle im schriftlichen Verfahren nach Aktenlage erfolgen.

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

<sup>1</sup>Die Anzeige- und Nachweisverpflichtung nach § 15 i.V.m. §§ 10 und 12 des Allgemeinen Teils dieser Richtlinie besteht für Behandlungseinrichtungen, die als Hochschulambulanzen Leistungen im Rahmen der nachstationären Versorgung im Krankenhaus erbringen. <sup>2</sup>Der Medizinische Dienst führt Kontrollen zur Einhaltung der Mindestanforderungen nach § 10 Absatz 1 durch. <sup>3</sup>§ 10 Absatz 1 findet entsprechende Anwendung mit der Maßgabe, dass der Vordruck der Checkliste nach § 12 Absatz 2 zu verwenden ist.

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

- (1) Bei den die Behandlungseinrichtungen betreffenden Qualitätsanforderungen in § 7 Absatz 1 in Verbindung mit Absatz 2 Satz 1 bis 4 und Absatz 3 Satz 1 und 3, § 8 und § 9 handelt es sich um Mindestanforderungen im Rahmen der Nachsorge der ATMP-Therapie.
- (2) <sup>1</sup>Mit der Anzeige nach § 16 Absatz 1 Satz 1 des Allgemeinen Teils dieser Richtlinie hat der Leistungserbringer die für den Nachweis der Erfüllung der Mindestanforderungen erforderlichen einrichtungs- und personenbezogenen Daten anhand des Vordrucks der Checkliste nach Anhang 4 Teil 1 zu übermitteln. <sup>2</sup>Die Anzeige- und Nachweisverpflichtung gegenüber der zuständigen Stelle besteht für Behandlungseinrichtungen für den nach § 7 Absatz 2 vorgesehenen Versorgungszeitraum der Nachsorge von mindestens 15 Jahren.

### § 13 Übergangsregelung

<sup>1</sup>Aufgrund § 20 des Allgemeinen Teils dieser Richtlinie müssen Leistungserbringer bzw. Behandlungseinrichtungen, die bereits vor dem xx. Monat 202x *[Inkrafttreten dieser Anlage]* die Genterapie durchgeführt oder die Versorgung in Form der Nachsorge von Patientinnen und Patienten im Zusammenhang mit der Genterapie übernommen haben, die geforderten Nachweise gemäß § 10 Absatz 1, 11 und 12 Absatz 1 bis zum xx. Monat 202x *[6 Monate nach Inkrafttreten dieser Anlage]* erbringen. <sup>2</sup>§ 10 Absatz 2 gilt mit der Maßgabe, dass auch Nachweise gemäß Anhang 3 Teil 1 zu übermitteln sind.

## Anhang 1 Übersicht zu Kodierungen von Diagnosen (ICD-10-GM)

ICD-10-GM 2024	
D66	Hereditärer Faktor-VIII-Mangel (inkl. Hämophilie A)
D67	Hereditärer Faktor-IX-Mangel (inkl. Hämophilie B)
D68.0-	Willebrand-Jürgens-Syndrom
D68.00	hereditäres Willebrand-Jürgens-Syndrom
D68.01	Erworbenes Willebrand-Jürgens-Syndrom
D68.09	Willebrand-Jürgens-Syndrom, nicht näher bezeichnet

## Anhang 1a Übersicht Operationen und Prozeduren (OPS) und GOP gemäß EBM

Die folgenden Aufzählungen der OPS-Codes und GOP haben informativen Charakter. Sie sind bezogen auf den angegebenen Stand, nicht abschließend und geben eine Orientierung für den Anwendungsbereich der Anlage IV ohne Anspruch auf Vollständigkeit.

<b>OPS Version 2024</b>	
6-00j	Applikation von Medikamenten, Liste 18
6-00j.1	Etranacogen dezaparvec, parenteral
6-00k	Applikation von Medikamenten, Liste 19
6-00k.b	Valoctocogen roxaparvec, parenteral

<b>Gebührenordnungsposition (GOP)</b>	
gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) mit Stand vom 1. Oktober 2023	
30320	Intravasale Infusionstherapie mit Valoctocogen Roxaparvec mind. 60 Minuten
30321	Intravasale Infusionstherapie mit Valoctocogen Roxaparvec 2h
30322	Intravasale Infusionstherapie mit Valoctocogen Roxaparvec 4h
30323	Intravasale Infusionstherapie mit Valoctocogen Roxaparvec 6h

**Anhang 2** Checkliste für das Nachweisverfahren nach §§ 10 und 11 zur Erfüllung von Anforderungen nach Maßgabe §§ 2 bis 6

**Selbstauskunft des Leistungserbringers:**

Der Leistungserbringer \_\_\_\_\_ in \_\_\_\_\_

erfüllt die Mindestanforderungen zur Anwendung eines Gentherapeutikum bei Hämophilie.

Institutionskennzeichen und Standortnummer \_\_\_\_\_

oder

BSNR \_\_\_\_\_

Die Kassenärztliche Vereinigung bzw. der Medizinische Dienst ist berechtigt, die Richtigkeit der Angaben zu überprüfen.

## 2.1 Mindestanforderungen an die Erfahrung der Behandlungseinrichtung nach § 2

Die Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, verfügt über umfangreiche Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hereditären oder erworbenen Faktormangelzuständen und sonstigen Koagulopathien, dokumentiert durch:		
.1	≥ 30 Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie mit dieser Diagnose (D66, D67, D68.00, D68.01, D68.09 nach ICD-10-GM-2023 beziehungsweise der im Bezugszeitraum jeweils geltenden Fassung) innerhalb des letzten Kalenderjahres.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein oder Dokumentiert durch Meldung im Deutschen Hämophilie Register <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
	Anzahl der Patientinnen und Patienten:	_____

### 2.1.2 Begründung, falls die Mindestanforderungen an die Erfahrung der Behandlungseinrichtung teilweise oder vollständig nicht erfüllt werden

Art der Anforderung	Begründung der Nichterfüllung	Geplanter Zeitpunkt der Erfüllung

## 2.2 Mindestanforderungen an das ärztliche Personal nach § 3

	Funktion	Titel	Name	Vorname		
.1	verantwortliche Ärztin/ verantwortlicher Arzt				Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
					ODER	
					Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein

					Hämatologie und Onkologie mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie	
					ODER	
					Fachärztin oder Facharzt für Transfusionsmedizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
.2	weitere Ärztin/ weiterer Arzt				Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
					ODER	
					Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
					ODER	
					Fachärztin oder Facharzt für Transfusionsmedizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein

.3	Die Verfügbarkeit der Fachdisziplinen Innere Medizin und Gastroenterologie zur Diagnostik und Behandlung von Lebererkrankungen ist sichergestellt.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Sicherstellung erfolgt durch Kooperationspartner <sup>1</sup>
			<input type="radio"/>

#### 2.2.4 Begründung, falls die Mindestanforderungen an das ärztliche Personal teilweise oder vollständig nicht erfüllt werden

Art der Anforderung	Begründung der Nichterfüllung	Geplanter Zeitpunkt der Erfüllung
---------------------	-------------------------------	-----------------------------------

<sup>1</sup> Die Anforderungen nach § 2 Absatz 2 Satz 2 i.V.m. § 3 Absatz 5 des Allgemeinen Teils sind einzuhalten.


### 2.3 Mindestanforderungen an Infrastruktur und Organisation nach § 6

SOP zur Überwachung und Früherkennung von Komplikationen		
.1	In der Behandlungseinrichtung, in der Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, sind spezifische SOP für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von und den Umgang mit Komplikationen vorhanden, welche Vorgaben zur Verfügbarkeit von Faktorkonzentraten zur Notfallbehandlung enthalten.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
SOP für Behandlungsübergänge zwischen Durchführung der Therapie und Nachsorge		
.2	In der Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie im Sinne dieser Anlage erfolgt, ist eine spezifische SOP für die Übergänge zwischen der Behandlung mit und der Nachsorge von einer Anwendung eines Gentherapeutikums bei Hämophilie vorhanden, welche die Vorgaben nach § 6 Absatz 2 und 3 erfüllt.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein

#### 2.3.3 Begründung, falls die Mindestanforderungen an Infrastruktur und Organisation teilweise oder vollständig nicht erfüllt werden

Art der Anforderung	Begründung der Nichterfüllung	Geplanter Zeitpunkt der Erfüllung

## 2.4 Unterschriften

### Zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassener oder ermächtigter Leistungserbringer

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt.

\_\_\_\_\_  
Name                      Datum                      Unterschrift

### Hochschulambulanz bzw. vor- oder nachstationäre Versorgung nach § 115a SGB V

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt.

Name

Datum

Unterschrift

\_\_\_\_\_  
Ärztliche Leitung

\_\_\_\_\_  
Geschäftsführung/  
Verwaltungsdirektion

**Anhang 3    Ergänzende Checkliste für das Nachweisverfahren nach §§ 10 und 11 zur Erfüllung von Prozessanforderungen nach Maßgabe der §§ 2 bis 6**

**Selbstauskunft des Leistungserbringers:**

Der Leistungserbringer \_\_\_\_\_ in \_\_\_\_\_

erfüllt die Mindestanforderungen zur Anwendung eines Gentherapeutikum bei Hämophilie.

Institutionskennzeichen und Standortnummer \_\_\_\_\_

oder

BSNR \_\_\_\_\_

Die Kassenärztliche Vereinigung bzw. der Medizinische Dienst ist berechtigt, die Richtigkeit der Angaben zu überprüfen.

### 3.1 Mindestanforderungen an die Indikationsstellung für die ATMP-Anwendung nach § 4

.1	Eine molekulargenetischen Diagnostik der Hämophilie liegt vor, wurde mit einem validierten Verfahren durchgeführt und in der Patientenakte dokumentiert.	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
.2	Die Ausgangswerte der Laborparameter Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Kreatinphosphokinase (CPK) liegen vor und werden in der Patientenakte dokumentiert.	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
.3	Die Entscheidung für die Therapie ist durch die Fachärztinnen und Fachärzte gemäß § 3 Absatz 1 unter Berücksichtigung der Befunde nach § 4 Absatz 1 erfolgt. Entsprechende Angaben gemäß § 4 Absatz 2 Satz 3 werden in der Patientenakte dokumentiert.	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
.4	Bei Patientinnen und Patienten mit vorbestehenden Infektionen mit HIV wurde ein Facharzt oder eine Fachärztin oder ein Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie oder ein Facharzt oder eine Fachärztin mit der Zusatzweiterbildung Infektiologie oder Immunologie oder eine Ärztin oder ein Arzt mit einer Genehmigung nach der Qualitätssicherungsvereinbarung zur spezialisierten Versorgung von Patienten mit HIV-Infektion/AIDS-Erkrankung hinzugezogen.	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein

### 3.2 Mindestanforderungen an die Aufklärung der Patientinnen und Patienten nach § 5 Absatz 1

	Die Aufklärung der Patientinnen oder Patienten erfolgt vor Anwendung des ATMP.	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
--	--	--------------------------	----------------------------

### 3.3 Begründung, falls die Mindestanforderungen teilweise oder vollständig nicht erfüllt werden

Art der Anforderung	Datum der Nichterfüllung	Zeitlicher Umfang der Nichterfüllung (Uhrzeit/in Std.)	Begründung der Nichterfüllung	Geplanter Zeitpunkt der Wiedererfüllung

### 3.4 Unterschriften

#### Zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassener oder ermächtigter Leistungserbringer

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt.

_____	_____	_____
Name	Datum	Unterschrift

#### Hochschulambulanz bzw. vor- oder nachstationäre Versorgung nach § 115a SGB V

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt.

Name

Datum

Unterschrift

_____	_____
_____	_____
Ärztliche Leitung	Geschäftsführung/ Verwaltungsdirektion

**Anhang 4** Checkliste für das Nachweisverfahren nach § 12 zur Erfüllung von Anforderungen nach Maßgabe der §§ 7 bis 9  
(Nachsorge)

**Selbstauskunft des Leistungserbringers:**

Der Leistungserbringer \_\_\_\_\_ in \_\_\_\_\_

erfüllt die

**Mindestanforderungen**

die Mindestanforderungen zur Nachsorge von Patientinnen und Patienten nach der Anwendung eines Gentherapeutikum bei Hämophilie.

Institutionskennzeichen und Standortnummer \_\_\_\_\_

oder

BSNR \_\_\_\_\_

Die Kassenärztliche Vereinigung bzw. der Medizinische Dienst ist berechtigt, die Richtigkeit der Angaben zu überprüfen.

#### 4.1 Mindestanforderungen an Infrastruktur und Organisation der Nachsorge nach § 7

.1	Es wird sichergestellt, dass die Nachsorge durch regelmäßige Einbestellung des Patienten oder der Patientin innerhalb des Zeitraums nach § 7 Absatz 2 Satz 1 erfolgt.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
.2	Bei jeder Vorstellung wird sichergestellt, dass eine Bestimmung der jeweilige Gerinnungsfaktor sowie Laborwerte zur Überprüfung der Leberfunktion (Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und Kreatinphosphokinase (CPK)) erfolgt und in der Patientenakte dokumentiert wird.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
.3	Es ist sichergestellt, dass <ul style="list-style-type: none"> <li>a. eine werktägliche Erhebung der Faktoraktivität sowie der Laborwerte zur Überprüfung der Leberfunktion,</li> <li>b. die Verfügbarkeit der Ergebnisse nach Buchstabe a innerhalb von 24 Stunden und</li> <li>c. die Interpretation von Laborwerten und die Übermittlung von Therapieempfehlungen an die Patientin bzw. den Patienten</li> </ul> möglich ist.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
.4	Es ist sichergestellt, dass die Behandlungseinrichtung, in der die Nachsorge der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, die Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und Durchführung der Therapie der jeweiligen Patientin bzw. des jeweiligen Patienten stattgefunden hat, innerhalb von zwei Werktagen über die die Ergebnisse von Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge informiert.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein

#### 4.2 Mindestanforderungen an die Erfahrung der Behandlungseinrichtung zur Nachsorge nach § 8

Die Behandlungseinrichtung, in der die Nachsorge der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, verfügt über Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hereditären oder erworbenen Faktormangelzuständen und sonstigen Koagulopathien, dokumentiert durch:		
	≥ 10 Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie mit dieser Diagnose (D66, D67, D68.00, D68.01, D68.09 nach ICD-10-GM-2023 beziehungsweise der im Bezugszeitraum jeweils geltenden Fassung) innerhalb des letzten Kalenderjahres.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
		oder Dokumentiert durch Meldung im Deutschen Hämophilie Register <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
	Anzahl der Patientinnen und Patienten:	_____

#### 4.3 Mindestanforderungen an das Personal in der Nachsorge nach § 9

	Funktion	Titel	Name	Vorname		
	verantwortliche Ärztin/ verantwortlicher Arzt				Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
					ODER	
					Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
					ODER	
					Fachärztin oder Facharzt für Transfusionsmedizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein

#### 4.4 Begründung, falls die Mindestanforderungen zur Nachsorge teilweise oder vollständig nicht erfüllt werden

Art der Anforderung	Begründung der Nichterfüllung	Geplanter Zeitpunkt der Erfüllung

#### 4.5 Unterschriften

##### Zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassener oder ermächtigter Leistungserbringer

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt.

_____	_____	_____
Name	Datum	Unterschrift

##### Hochschulambulanz bzw. vor- oder nachstationäre Versorgung nach § 115a SGB V

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt.

Name

Datum

Unterschrift

_____	_____
_____	_____
_____	_____
Ärztliche Leitung	Geschäftsführung/ Verwaltungsdirektion

## **B. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Nach § 91 Absatz 9 Satz 1 i.V.m. § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene sowie den für die Wahrnehmung der Interessen der Industrie maßgeblichen Bundesverbänden aus dem Bereich der Informationstechnologie vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:



## Verteiler

Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) (ATMP-QS-RL) nach § 92 Absatz 3a SGB V i.V.m. § 91 Absatz 4 Nummer 1 SGB V

Stand: 20. August 2020

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Gemäß § 91 Absatz 5a SGB V wurde zudem dem Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (BfDI) Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da die Regelungen die Erhebung und Verarbeitung personenbezogener Daten voraussetzen.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

### Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(siehe C. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

### Mündliche Anhörung

Mit Datum vom 11. September 2023 wurden die pharmazeutischen Unternehmer und Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

Der BfDI hat mit Schreiben vom 21. August 2023 mitgeteilt, dass er keine Stellungnahme zum vorliegenden Beschluss abgibt.

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

### Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Stellungnehmer	Posteingang	Inhalt
Paul-Ehrlich-Institut (PEI)	18.08.2023	Stellungnahme
Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit	21.08.2023	keine schriftl. Stellungnahme
GTH (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasenforschung); DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie); DGTI (Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V.)	22.08.2023	Stellungnahme
BioMarin Deutschland GmbH	25.08.2023	Stellungnahme
Pfizer Pharma GmbH	25.08.2023	Stellungnahme, Literatur
Bayer Vital GmbH	25.08.2023	Stellungnahme, Literatur
CSL Behring GmbH	25.08.2023	Stellungnahme

## Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
GTH (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung); DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie); DGTI (Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V.)						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. PD Dr. Klamroth	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Miesbach	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
BioMarin Deutschland GmbH						
Hr. Dr. Stadler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Look	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Pfizer Pharma GmbH						
Fr. Dr. Ecke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Ziegler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bayer Vital GmbH						
Fr. El Hadouchi	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Caruso	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
CSL Behring GmbH						
Hr. Jülich	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. PD Dr. Gromer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

### **3. Auswertung der Stellungnahmen**

#### **Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen**

##### **Allgemeine Einwände**

###### GTH und DGHO

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 25. Juli 2023 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS-RL) einzuleiten. In der Erstfassung der Anlage VI geht es um Gentherapeutika bei Hämophilie. Bisher sind in Deutschland zur Gentherapie bei Hämophilie folgende Wirkstoffe zugelassen: Valoctocogene roxaparvovec zur Behandlung der Hämophilie A und Etranacogene dezaparvovec zur Behandlung der Hämophilie B. Beide Wirkstoffe zur Gentherapie nutzen einen AAV5-basierten Vektor. Weitere Gentherapien zur Behandlung der Hämophilie A und B werden in Phase-3-Studien geprüft. Auch hier werden AAV-basierte Vektoren verwendet, allerdings auch andere Serotypen als AAV5. In der Erstfassung der Anlage IV wird Bezug genommen auf die Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V sowie auf die Empfehlungen der Leitlinie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) zur Struktur- und Prozessqualität von Hämophilie-Zentren. Insgesamt ist die Anlage IV der ATMP-Qualitätssicherungsrichtlinie sehr detailliert, viele Punkte sind auch aus der GTH-Empfehlung zur Gentherapie übernommen.

###### Pfizer

In Bezug auf den Einsatz von Gentherapien in der Hämophilie stellt der G-BA richtig fest, dass im Hinblick auf die Indikationsstellung, Durchführung und vor allem auch in der Nachsorge besondere Anforderungen an die Expertise der beteiligten Behandlungseinrichtungen bestehen. Eine qualitätsgesicherte Anwendung von Arzneimitteln ist grundsätzlich im Interesse von Pfizer als forschendes Pharmaunternehmen.

###### Bayer

Die Änderungen in der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß §136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS-RL) haben das Ziel, eine angemessene Versorgung und Qualitätssicherung bei der Anwendung von Gentherapien zur Behandlung der Hämophilie sicherzustellen. In diesem Kontext möchte Bayer darauf hinweisen, dass die vorhandene Leitlinie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) zur Struktur- und Prozessqualität von Hämophilie-Zentren bereits einen soliden Rahmen zur Gewährleistung der Struktur- und Prozessqualität in Hämophilie-Zentren bietet. Die Leitlinie der GTH legt einen wissenschaftlich fundierten und transparenten Kriterienkatalog für die Struktur- und Prozessqualität fest und bietet auf Basis dieses

Kriterien-Katalogs die Möglichkeit zur Klassifizierung von Hämophilie-Zentren. Die höchste Versorgungsstufe, genannt HCCC-Zertifizierung (Haemophilia Comprehensive Care Center), gemäß der GTH-Leitlinie ermöglicht eine umfassende Überprüfung und Zertifizierung der Qualität von Hämophilie-Zentren. Aufgrund der hohen Anforderungen und Standards, die durch die HCCC-Zertifizierung gesetzt werden, können Gentherapie-Zentren, die bereits nach GTH-Leitlinie HCCC-zertifiziert sind, als ausreichend qualifiziert betrachtet werden, um die Qualität und Sicherheit bei der gentherapeutischen Behandlung von Patienten mit Hämophilie A oder B zu gewährleisten. Auch die gemeinsame Nachsorge durch das Gentherapie-verabreichende Zentrum und das wohnortnahe Hämophiliezentrum kann durch diese Leitlinie prinzipiell geregelt werden und wird durch das Hub-and-Spoke Modell näher beschrieben. Spezialisierte Hämophilie-Zentren fungieren als zentrale "Hubs", während regionale Fachärzte und Versorgungszentren als "Spokes" eingebunden werden. Dieses Modell ermöglicht es, von der Expertise des Hubs zu profitieren und gleichzeitig eine lokale ärztliche Betreuung zu erhalten. Eine zusätzliche spezifische Anforderungsrichtlinie für Gentherapie-Zentren würde zu Redundanzen führen und den Verwaltungsaufwand erhöhen, ohne dabei einen signifikanten Mehrwert für die Patientenversorgung zu bieten. Die Dokumentationspflicht in das Deutsche Hämophilieregister ist darüber hinaus im Transfusionsgesetz niedergelegt und wäre weiterhin durch die verpflichtende Teilnahme an einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu erfüllen. Es wird daher empfohlen, die bereits bestehende GTH-Leitlinie und die HCCC-Zertifizierung als ausreichende Maßnahmen zur Sicherstellung der Qualität der Versorgung bei Gabe einer Gentherapie bei Hämophilie anzuerkennen und keine weiteren Anforderungen in der ATMP-QS-RL einzuführen. Dies trägt zu einer effizienten und gleichzeitig qualitativ hochwertigen Versorgung der Patienten bei.

### Bewertung der Einwände

Die allgemeinen Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Grundsätzlich wurden die bereits bestehenden Regelungen zur Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Gerinnungsstörungen wie Hämophilie in den Anforderungen der vorliegenden Anlage berücksichtigt. An entsprechender Stelle wird spezifisch auf die Anforderungen der ASV-RL sowie der GTH-Leitlinie Bezug genommen.

Darüber hinaus wird allgemein darauf hingewiesen, dass eine Leitlinie nicht dieselbe rechtliche Qualität aufweist, wie eine verbindliche Richtlinie des G-BA.

### **Einwände zu § 1 Gegenstand**

#### **Zu Absatz 2**

##### Bayer

Im Rahmen der Erstfassung der Anlage IV – Gentherapeutika bei Hämophilie in der ATMP-QS-RL wird im §1 Gegenstand explizit der Indikationsbereich für die Behandlung von Hämophilie mit Gentherapeutika definiert. Es wird festgelegt, dass es sich hierbei um die genetisch bedingten Erkrankungen Hämophilie A und Hämophilie B handelt. Um jedoch eine vollständige Klarheit und Transparenz der Richtlinie sicherzustellen, sollte die Zielgruppe gemäß den zugelassenen Indikationen der derzeit verfügbaren Gentherapien festgelegt werden.

### Bewertung der Einwände

Der vorliegende Beschluss enthält Vorgaben zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit der Indikation der Hämophilie A oder Hämophilie B, bei denen ATMP aus der Gruppe der Gentherapeutika angewendet werden.

Grundlegend werden damit alle ATMP, welche den Anforderungen an eine Gentherapie entsprechen sowie eine Zulassung in der jeweiligen Indikation aufweisen, umfasst. Eine weitere Präzisierung des Gegenstandes der Anlage IV auf die in der Zulassung einzelner Präparate festgelegten Patientengruppen wird als nicht notwendig angesehen, da die potenziellen Risiken, welche sich aus der Klassifizierung als Gentherapie und dem entsprechend neue Therapiekonzept in der Indikation Hämophilie ergeben, die Notwendigkeit von qualitätssichernden Maßnahmen bereits ausreichend begründen. Zudem entspricht es der Systematik der Richtlinie, dass neue ATMP, die diesen Anforderungen entsprechen, unmittelbar Gegenstand der Anlage werden.

### **Zu Absatz 3**

#### BioMarin

Bei §1 (3) ist die Position B sinnvoll, da sie sich nach der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) im Leistungsgebiet Hämophilie richtet.

#### Pfizer

Der Beschluss und die Tragenden Gründe konkretisieren Anforderungen an Einrichtungen der ambulant-spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) in der Hämophilie für den Einsatz der Gentherapien. Aktuell sind nur 8 Zentren für die ASV registriert und es ist anzunehmen, dass der Einsatz der Gentherapien in der Hämophilie kurz- und mittelfristig primär an Universitätskliniken und deren spezialisierten Hochschulambulanzen erfolgen wird. Hier liegen bereits eigene Erfahrungen im Umgang mit Gentherapien aus den klinischen Studien vor. In der Anlage IV sollte klargestellt sein, ob und inwieweit die Zertifizierung der Hämophiliezentren in Hemophilia Comprehensive Care Center (HCCC) und Hemophilia Treatment Center (HTC) entsprechend der Leitlinie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) zur Struktur- und Prozessqualität von Hämophilie-Zentren als ausreichend angesehen wird, um als Behandlungseinrichtung zur Durchführung der Therapie bzw. als Behandlungseinrichtung zur Nachsorge anerkannt zu werden. Pfizer befürwortet grundsätzlich die Einbeziehung qualifizierter ambulanter Strukturen bei der Anwendung und Nachsorge der Gentherapie in der Hämophilie. Entsprechend den final festgelegten Qualitätskriterien gilt zu prüfen, ob die Anforderungen der ASV-Richtlinie tatsächlich entsprechend oder weitergehend sind und von zusätzlichen Nachweisen für ASV-Einrichtungen restlos abgesehen werden kann.

### Bewertung der Einwände

Die Aussagen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Vor dem Hintergrund, dass die Anlage IV der ATMP-QS-RL im Vergleich zu den Anforderungen der ASV-RL zum Teil weitergehende bzw. weitere Anforderungen stellt, wird Position A übernommen und keine abweichende Regelung in Bezug auf Leistungserbringer, die einen Nachweis nach der ASV-RL

erbracht haben, aufgenommen. Auch Position C wurde im Hinblick auf den mit dieser Position voraussichtlich einhergehenden bürokratischen Mehraufwand im Nachweisverfahren verworfen.

## **Einwände zu § 2 Anforderungen an die Erfahrung in der Behandlungseinrichtung zur Durchführung der Therapie**

### Bayer

Die vorgeschlagenen Positionen in der ATMP-QS-RL hinsichtlich der Anforderungen an die Erfahrung in der Behandlungseinrichtung mit Gentherapeutika zur Behandlung der Hämophilie differieren hinsichtlich der Dokumentation von Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit Faktormangelzuständen und Koagulopathien. Die Position A legt fest, dass innerhalb des letzten Kalenderjahres vor der Arzneimittelanwendung mindestens 40 Patienten mit schwerer Hämophilie behandelt werden müssen, während Position B eine Mindestzahl von 30 Patienten vorschreibt. In Bezug auf diese Anforderungen befürwortet Bayer die Position A. Sie entspricht den Kriterien der GTH-Leitlinie für die Zertifizierung eines HCCC-Zentrums (Haemophilia Comprehensive Care Center). Diese Leitlinie ist bereits etabliert und hat sich als bewährter Standard zur Gewährleistung der Versorgungsqualität von Hämophilie-Patienten erwiesen. Ein HCCC-Zentrum ist verpflichtet, eine umfassende Betreuung von Patienten mit Hämophilie zu gewährleisten und verfügt über entsprechend erfahrene Behandlungsteams.

### BioMarin

Hier ist Position B sinnvoll, da die Patientenzahl der ASV im Leistungsgebiet Hämophilie entspricht.

### Bewertung der Einwände

Studiendaten für den Zusammenhang zwischen Behandlungsmengen und Mortalität konkret für die Indikation Hämophilie 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. Sowohl die Anforderungen der Richtlinie zur ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung § 116b SGB V als auch der Leitlinie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) zur Struktur- und Prozessqualität von Hämophilie Zentren sind in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Hämophilie bereits etabliert.

Vor dem Hintergrund der begründeten Wahrscheinlichkeit für relevante Qualitätsvorteile und einer entsprechend hinreichenden Erfahrung gemäß ASV-Richtlinie, wird Position B übernommen.

## **Einwände zu § 3 Anforderungen an das ärztliche Personal zur Durchführung der Therapie**

### **Zu Absatz 1**

### GTH und DGHO

Die Indikationsstellung und Durchführung der Gentherapie erfolgen durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Innere Medizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie oder Fachärztinnen oder Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie oder Fachärztinnen oder Fachärzte Transfusionsmedizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie.

### Pfizer

Da auch Fachärzt:innen der Pädiatrie mit Zusatzqualifikation Hämostaseologie zur Weiterbehandlung erwachsener Patienten mit Hämophilie berechtigt sein können, sowie der perspektivischen Zulassung der Hämophilie-Gentherapeutika auch für Kinder und Jugendliche, sollten auch diese Fachärzt:innen, Verantwortliche für die Durchführung der Therapie sein können.

### BioMarin

Bei § 3 (1) ist Position B sinnvoll, da die Indikationsstellung und die Therapie ambulant erfolgen. Zur Indikationsstellung reicht ein verantwortlicher Arzt aus, da es sich nicht um eine Notfallversorgung handelt und ausreichend Zeit für die Indikationsstellung zur Verfügung steht, sollte der eine Arzt /die eine Ärztin nicht unmittelbar verfügbar sein. Die Verabreichung der Therapie zieht sich über wenige Stunden, sodass ein Facharzt / eine Fachärztin ausreichend ist.

### Bewertung der Einwände

Aufgrund der Anwendungsgebiete der derzeit zugelassenen Gentherapeutika zur Behandlung der Hämophilie, welche von dieser Anlage umfasst werden, ist die Behandlung von Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren derzeit nicht von der Zulassung umfasst. Daher wurden die Anforderungen an das ärztliche Personal im Besonderen bezüglich der Facharztgruppen analog zu den Empfehlungen zur Behandlung der Erwachsenen gefasst. Diese Anforderungen wurden auch durch die schriftliche Stellungnahmen der Fachgesellschaften (DGHO und GTH) bestätigt. Sofern sich entsprechende, neue Anwendungsgebiete ergeben, welche eine Anwendung auch bei Kindern und Jugendlichen ermöglichen, wird der Anpassungsbedarf der vorliegenden Anlage geprüft und erforderliche Anpassungen vorgenommen.

Sowohl im Kernteam der ASV-Richtlinie als auch im Rahmen der Hämophilie-Zentren der Kategorie HCCC gemäß GTH-Leitlinie werden entsprechende Qualifikation von mindesten zwei Fachärztinnen und Fachärzten gefordert und stellen damit einen adäquaten Versorgungsstandard für die Behandlung mit einem Gentherapeutikum dar. Daher wird Position A übernommen.

## **Zu Absatz 2**

### GTH und DGHO

Zusätzliche Expertise wird durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie zur Diagnostik und Behandlung von Lebererkrankungen eingeholt, diese sollten jedoch an der Indikationsstellung nicht direkt beteiligt sein, sondern eine Beurteilung zur Machbarkeit der Gentherapie auf ihrem Fachgebiet abgeben. Das gilt auch für den Facharzt oder die Fachärztin für Innere Medizin und Infektiologie bzw. den Facharzt oder die Fachärztin mit der Zusatzweiterbildung Infektiologie oder Immunologie.

#### Pfizer

Pfizer schließt sich Position A an. Um den Erfolg einer Gentherapie nicht zu gefährden, sollte das gewählte antiretrovirale Therapieschema ein möglichst geringes hepatotoxisches Potential aufweisen.

#### BioMarin

Zu § 3 (2): Der Entwurf sieht laut § 5 (1) vor, dass die Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen des Gentherapeutikums in der Behandlungseinrichtung die grundsätzliche Voraussetzung für die Indikationsstellung ist. BioMarin erkennt an, dass die Einbeziehung der Fachdisziplinen Innere Medizin und Gastroenterologie zur Diagnostik und Behandlung von Lebererkrankungen bei unklaren Fällen zweckmäßig ist und somit sichergestellt werden sollte. Bei Patienten mit bekannter Lebergesundheit, die den Kriterien zur Anwendung einer AAV-Gentherapie bereits entspricht, ist eine Einbeziehung dieser Facharzttrichtung nicht erforderlich. *(Vorgeschlagene Änderung: "Fachärzte und Fachärztinnen der Inneren Medizin und Gastroenterologie zur Diagnostik und Behandlung von Lebererkrankungen sind nur bei unklaren Fällen mit einzubeziehen.")*

#### Bewertung der Einwände

Die Ausführungen zur zusätzlichen Expertise durch weitere Fachärztinnen oder Fachärzte werden zur Kenntnis genommen. Vor diesem Hintergrund muss die Fachärztin bzw. der Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie zur Diagnostik und Behandlung von Lebererkrankungen in der Behandlungseinrichtung bzw. durch Kooperation verfügbar sein, jedoch nicht an der Indikationsstellung gemäß § 4 Absatz 2 beteiligt werden. Die Fachärztin oder der Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie bzw. der Facharzt oder die Fachärztin mit der Zusatzweiterbildung Infektiologie oder Immunologie muss entsprechend der Position B nicht grundsätzlich in der Behandlungseinrichtung verfügbar sein. Bezüglich der Einbeziehung zur Indikationsstellungen wird auf die Bewertung der Einwände zu § 5 Absatz 2 verwiesen.

#### **Einwände zu § 4 Anforderungen an das weitere beteiligte Personal zur Durchführung der Therapie**

#### BioMarin

Bei § 4 ist Position B sinnvoll, da die Indikationsstellung eine rein ärztliche Tätigkeit ist.

#### Bewertung der Einwände

Dem Einwand der Stellungnehmenden wird gefolgt und die Position B dementsprechend übernommen. Demnach wird § 4 nicht übernommen und somit keine Regelungen zum weiteren Personal getroffen. Die nachfolgenden §§ verschieben sich.

## **Einwände zu § 5 Anforderungen an die Indikationsstellung für die Durchführung der Therapie**

### **Zu Absatz 1**

#### GTH und DGHO

Es wird ein validierter Test auf Anti-AAV5-Antikörper verlangt, der zwar für die beiden jetzt zugelassenen Gentherapien sinnvoll, aber in Zukunft für weitere Gentherapien mit einem anderen AAV-Serotyp nicht geeignet ist. Die Richtlinie sollte hier eher auf die Fachinformation und den spezifischen AAV-Test für das Gentherapeutikum hinweisen.

#### Pfizer

Pfizer schließt sich Position B an. Notwendige Untersuchungen zur Sicherstellung des Therapieerfolges werden in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden definiert und in der Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung festgehalten. Laut den Fachinformationen von Valoctocogen Roxaparvovec (ROCTAVIAN®) und Etranacogen Dezaparvovec (Hemgenix®) sind die in Position A 2 b, c und d geforderten Untersuchungen abgedeckt. Die Anforderung Position A 2 a bildet nur die aktuell zugelassenen Gentherapeutika ab. Der verwendete AAV-Serotyp ist produktspezifisch und weitere in klinischen Studien befindliche Gentherapeutika für die Hämophilie verwenden andere Serotypen. Position B berücksichtigt dies für gegebenenfalls zukünftig zugelassene Gentherapeutika, da auf die Fachinformation verwiesen wird.

#### BioMarin

Bei § 5 (1) ist Position B sinnvoll, da alle Voruntersuchungen spezifisch in den Fachinformationen beschrieben sind und lediglich die Diagnose mit molekular-genetischer Diagnostik zusätzlich belegt sein sollte.

#### CSL Behring

Votum für Position B: Die unter Punkt 2. der Position A aufgeführten Parameter werden in den entsprechenden Fachinformationen der derzeit in der Hämophilie zugelassenen Gentherapeutika explizit gefordert und sind daher für den bestimmungsgemäßen Gebrauch ohnehin zu erheben. Die Validierung der Tests obliegt dem jeweiligen (hier also in der Regel externen) Testanbieter. Darüber hinaus ist die Forderung nach einem Anti-AAV5 -Test produktspezifisch. Da sich derzeit weitere Entwicklungskandidaten in der fortgeschrittenen klinischen Entwicklung bzw. schon im Zulassungsverfahren befinden, die auch andere AAV-Serotypen als Vektoren verwenden, berücksichtigt Position A diese Entwicklung nicht, ohne aus unserer Sicht einen Vorteil gegenüber

Position B zu bieten. Entsprechend votieren wir auch in Anlage 3 unter 3.2.2 für Position B.

### Bewertung der Einwände

Den Einwänden der Stellungnehmenden wird gefolgt und daher Position B übernommen. Aufgrund der Aussagen der klinischen Fachexperten im Rahmen der mündliche Anhörung wird die Position um das Vorliegen der Ergebnisse der Ausgangswerte bestimmter Laborparameter wie Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Kreatinphosphokinase (CPK) ergänzt. Dies soll unabhängig vom Gentherapeutikum, welches angewendet werden soll, eine Einschätzung einer ausreichend intakten Leberfunktion ermöglichen, welche für die erfolgreiche Anwendung essentiell ist. Dementsprechend wird der Absatz 1 Satz 2 wie folgt ergänzt: „<sup>2</sup>Hierzu müssen die Ergebnisse einer mit einem validierten Verfahren durchgeführten molekulargenetischen Diagnostik der Hämophilie sowie die Ausgangswerte der Laborparameter Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Kreatinphosphokinase (CPK) vorliegen.“

### **Zu Absatz 2**

#### GTH und DGHO

Die Indikationsstellung und Durchführung der Gentherapie erfolgen durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Innere Medizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie oder Fachärztinnen oder Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie oder Fachärztinnen oder Fachärzte Transfusionsmedizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie. Zusätzliche Expertise wird durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie zur Diagnostik und Behandlung von Lebererkrankungen eingeholt, diese sollten jedoch an der Indikationsstellung nicht direkt beteiligt sein, sondern eine Beurteilung zur Machbarkeit der Gentherapie auf ihrem Fachgebiet abgeben. Das gilt auch für den Facharzt oder die Fachärztin für Innere Medizin und Infektiologie bzw. den Facharzt oder die Fachärztin mit der Zusatzweiterbildung Infektiologie oder Immunologie.

#### CSL Behring

Votum für Position B: Nach unserem Verständnis verpflichtet Position A durch die Forderung nach Beteiligung der Fachärzte nach §3 Abs. 2 Satz 1 („... der Inneren Medizin und Gastroenterologie zur Diagnostik und Therapie von Lebererkrankungen ....“) an der Indikationsentscheidung dazu, dass bei allen Betroffenen, d.h. auch bei Lebergesunden ohne weitere relevante Komorbiditäten, dass die genannten Facharztgruppen Indikationsstellung entscheidend mitbestimmen. Wenngleich wir die Einbeziehung der genannten Facharztgruppen in die Betreuung und klinische Beurteilung der Patienten - insbesondere bei entsprechenden Begleiterkrankungen - ausdrücklich begrüßen, erscheint uns diese verpflichtende Anforderung im Falle der genannten Patientengruppe im Interesse eines ressourcenbewussten Vorgehens nicht gerechtfertigt. Die grundsätzliche Einbindung ist zudem über die Anforderungen der Fachinformationen der derzeit in der Hämophilie zugelassenen Gentherapeutika bereits gefordert. Entsprechend votieren wir auch in Anlage 3 unter 3.2.3 für Position B.

## Bewertung der Einwände

Grundsätzlich müssen Fachärztinnen und Fachärzte die Entscheidung zur Anwendung des Gentherapeutikums treffen, welche die gleichen Anforderungen erfüllen, wie das verantwortliche, ärztliche Personal nach § 3 Absatz 1, also entsprechende Fachärztinnen und Fachärzte für Inneren Medizin, Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Transfusionsmedizin sein, welche darüber hinaus die Zusatzweiterbildung Hämostaseologie erworben haben. Aufgrund der möglichen hepatotoxischen Wechselwirkungen eines antiretroviralen Therapieschemas zur Behandlung einer HIV-Infektion sowie eines im Rahmen der Zulassung berichteten Anstiegs von Leberenzymen und den damit verbundenen Auswirkungen auf die Faktor-Expression, sollte die vorhandene antiretrovirale Therapie vor und nach Beginn der Behandlung mit dem Gentherapeutikum sorgfältig beurteilt werden. Vor diesem Hintergrund wird es für erforderlich erachtet, dass bei Patientinnen und Patienten mit HIV-Infektion ein Facharzt oder eine Fachärztin für Innere Medizin und Infektiologie oder ein Facharzt oder eine Fachärztin mit der Zusatzweiterbildung Infektiologie oder Immunologie hinzugezogen wird. Darüber hinaus können auch eine Ärztin oder ein Arzt mit einer Genehmigung nach der Qualitätssicherungsvereinbarung zur spezialisierten Versorgung von Patientinnen und Patienten mit HIV-Infektion/AIDS-Erkrankung gleichermaßen hinzugezogen werden. Der Absatz 2 Satz 2 wurde daher wie folgt neu formuliert: *„<sup>2</sup>Soweit es sich um Patientinnen und Patienten mit vorbestehenden Infektionen mit HIV handelt, ist eine Fachärztin oder ein Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie oder ein Facharzt oder eine Fachärztin mit der Zusatzweiterbildung Infektiologie oder Immunologie oder eine Ärztin oder ein Arzt mit einer Genehmigung nach der Qualitätssicherungsvereinbarung zur spezialisierten Versorgung von Patienten mit HIV-Infektion/AIDS-Erkrankung hinzuzuziehen.“*

## **Einwände zu § 8 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation der Nachsorge**

### **Zu Absatz 2**

#### Pfizer

Bei der Organisation der Nachsorge ist ebenso die Perspektive der Patienten in Betracht zu ziehen. Eine Nachbeobachtung der Gentherapien in der Hämophilie ist durch die Behörden für mindestens 15 Jahre beauftragt. Damit müssten Patienten nach einer Gentherapie zumindest halbjährlich über 15 Jahre ggf. an ein weit entfernt liegendes Behandlungszentrum reisen mit entsprechenden Einschränkungen und hohem zeitlichen sowie finanziellen Aufwand. Eine heimatnahe Nachsorge der Patienten ist deshalb für alle Beteiligten anzustreben.

Des Weiteren definieren die Fachinformationen der bisher verfügbaren Gentherapeutika vor allem in den ersten Monaten engmaschige Kontrollen der Patienten für die intensive Nachsorge und von einer weitergehenden Spezifizierung innerhalb der Richtlinie sollte abgesehen werden.

Aufgrund der speziellen Anforderungen wird nicht jedes Hämophilie-Behandlungszentrum die Qualifikation für die Durchführung der Gentherapie erhalten und Patienten können ggf. nicht an ihrem Heimatzentrum mit einer Gentherapie

behandelt werden. Die European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) und das European Hemophilia Consortium (EHC) haben das sogenannte Hub & Spoke Modell entwickelt, das dieser Situation Rechnung trägt und für die beteiligten Akteure einen Rahmen im Sinne von Aufgaben und Verantwortlichkeiten bietet. Die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) hat in ihrem Positionspapier den Ansatz übernommen. Die Aufgabenverteilung zwischen dem Hub (Behandlungseinrichtung zur Applikation des Gentherapeutikums) und dem Spoke (heimatnahe Behandlungseinrichtung) kann prinzipiell flexibel gestaltet und individuell entsprechend den Voraussetzungen angepasst werden. Die Möglichkeit der Nachsorge durch das heimatnahe Zentrum ist hier explizit vorgesehen. Daher lehnt Pfizer die Position A ab.

### BioMarin

Bei § 8 (2) ist Position B sinnvoll, da die ersten Monate eine engmaschige Kontrolle erfordern. Dabei ist jedoch nicht die körperliche Untersuchung im Fokus, sondern die Blutentnahme und die Bestimmung der Leberwerte. Diese muss jedoch heimatnah erfolgen und kann nicht über eine Einbestellung in das indikationsstellende und Gentherapie-durchführende Zentrum gewährleistet werden. Es ist auch unrealistisch und dem Patienten nicht zuzumuten über 15 Jahre weite Wege auf sich zu nehmen für Routinekontrollen, die in der Behandlung der Hämophilie derzeit in einem heimatnahen Zentrum erfolgen. Die Patienten können und werden die Vorgaben in Position A nicht erfüllen.

### Bewertung der Einwände

Die Einwände und Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Grundsätzlich bleiben die Anforderungen im Rahmen der Fachinformation insbesondere zur engmaschigen Kontrolle der Patientinnen und Patienten im Nachgang zur Gabe des Gentherapeutikums von den Regelungen dieser Anlage unberührt.

Vor dem Hintergrund der vorliegenden Versorgungsstruktur für Patientinnen und Patienten mit Gerinnungsstörungen wie Hämophilie wird davon ausgegangen, dass eine Nachbehandlung in der Behandlungseinrichtung, in der die Patientin bzw. der Patient bereits vor der Gabe der Gentherapie versorgt wurde, grundsätzlich auch weiterhin möglich ist, sofern es die entsprechenden Anforderungen dieser Anlage erfüllt. Diese Behandlungseinrichtung ist nicht zwingend identisch mit dem indikationsstellenden und Gentherapie-durchführenden Zentrum, was durch die unten aufgeführte Streichung in § 8 Absatz 2 Satz 2 klargestellt wird. Dadurch kann eine heimatnahe Patientenversorgung in einer für die Patientinnen und Patienten vertrauten Umgebung erfolgen.

Dennoch werden sowohl eine regelmäßige Einbestellung der Patientinnen und Patienten sowie entsprechende Untersuchungen zur Leberfunktion und der Aktivität des Gerinnungsfaktors als notwendig erachtet. Daher wurde in § 7 (neu) Absatz 2 Position A unter Streichung der Untersuchungen zum Gelenkstatus sowie zum Funktionsstatus der Leber übernommen. Darüber hinaus wurde Absatz 4 Position B zum zeitlichen Ablauf der entsprechenden Untersuchungen in Absatz 2 integriert. Der neue Absatz 2 wird daher wie folgt gefasst: „<sup>1</sup>Die Nachsorge der Therapie mit dem Gentherapeutikum ist bis mindestens fünfzehn Jahre nach Durchführung der Therapie nach Maßgabe der personellen, fachlichen und strukturellen Anforderungen gemäß §§ 7 bis 9 zu gewährleisten. <sup>2</sup>Die Nachsorge hat durch regelmäßige Einbestellung des Patienten oder der Patientin ~~der Behandlungseinrichtung, in~~

~~der die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie mit dem Genterapeutikum erfolgt ist, zu erfolgen.~~ <sup>3</sup>Bei jeder Vorstellung sind der jeweilige Gerinnungsfaktor sowie Laborwerte zur Überprüfung der Leberfunktion (Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und Kreatinphosphokinase (CPK)) zu bestimmen. ~~4Darüber hinaus müssen alle sechs Monate der Gelenkstatus und alle zwölf Monate der Funktionsstatus der Leber (z.B. mittels Bildgebung) untersucht werden.~~ 4Darüber hinaus muss in der Behandlungseinrichtung, in der die Nachsorge der Therapie mit dem Genterapeutikum erfolgt:

1. eine werktäglichen Erhebung der Faktoraktivität sowie der Laborwerte zur Überprüfung der Leberfunktion,

2. die Verfügbarkeit der Ergebnisse nach Nummer 1 innerhalb von 24 Stunden und

3. die Interpretation von Laborwerten und die Übermittlung von Therapieempfehlungen an die Patientin bzw. den Patienten,

möglich sein. <sup>5</sup>Die Ergebnisse nach Satz 3 und 4 sind durch die Dokumentation in der Patientenakte nachzuweisen. <sup>6</sup>Im Übrigen bleiben die einzuhaltenden Anforderungen der amtlichen Fachinformation unberührt.“

### **Zu Absatz 3**

#### GTH und DGHO

In den Anforderungen an die Nachsorge wird eine Übermittlung der Laborwerte innerhalb von zwei Werktagen vorgeschlagen. Aus medizinischer Sicht wäre eine Übermittlung innerhalb eines Werktages sinnvoller, um rechtzeitig weitere Untersuchungen bzw. eine Therapie einleiten zu können.

#### BioMarin

Bei § 8 (3) ist Position B sinnvoll, da in den meisten Zeiträumen eine Übermittlung der Ergebnisse innerhalb von 2 Tagen medizinisch nicht notwendig ist und keinen Mehrwert zur guten Nachsorge beiträgt. Regelmäßig und zeitnah sind somit ausreichend.

#### Bayer

Die vorgeschlagene Maßnahme, dass das Nachsorgezentrum innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens über die Durchführung und die Ergebnisse der Untersuchungen nach Absatz 2 informiert, ist wichtig, um eine effektive und qualitativ hochwertige Nachsorge zu gewährleisten. Es sollte ein klarer Zeitrahmen definiert werden, denn ein festgelegter Zeitrahmen schafft Verbindlichkeit und reduziert das Risiko von Informationslücken. Eine zeitnahe Kommunikation ermöglicht eine effiziente Koordination der Nachsorge und den schnellen Umgang mit Komplikationen. Die Festlegung eines konkreten Zeitrahmens fördert die Standardisierung der Nachsorgeprozesse und verbessert die Versorgungsqualität.

#### Bewertung der Einwände

Es wird den Stellungnahmen der Fachgesellschaften (DGHO und GTH) sowie der Stellungnahme von Pfizer gefolgt und ein Zeitraum von zwei Werktagen festgelegt, in welchem die Behandlungseinrichtung der Nachsorge die Behandlungseinrichtung, welche die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie vorgenommen hat, über die Ergebnisse von Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge informiert. Diese zeitliche Frist zur Übermittlung wird für den Umgang mit Komplikationen, welche im Rahmen der Nachsorge auftreten können, als ausreichend und notwendig erachtet, wenngleich eine Information so früh als möglich sinnvoll ist.

### **Einwände zu § 9 Anforderungen an die Erfahrung in der Behandlungseinrichtung zur Nachsorge**

#### BioMarin

Zu § 9: da die Nachsorge laut § 8 (2) einen Zeitraum von 15 Jahren vorsehen soll, sollte es keine Mindestmengen an behandelten Patienten mit den genannten Diagnosen geben. Der Patient muss die Möglichkeit haben von einem Arzt / einer Ärztin seiner Wahl über diesen Zeitraum heimatnah behandelt zu werden.

#### Bewertung der Einwände

Auch im Rahmen der Nachsorge im Anschluss an die Durchführung der Therapie ergeben sich für die Betreuung von mit einem Gentherapeutikum behandelten Patientinnen und Patienten spezielle Anforderungen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass spezifische Nebenwirkungen auftreten können, welche durch eine Immunreaktion zum Versagen der Gentherapie führen können. Vor dem Hintergrund der notwendigen Erfahrungen mit diesen Komplikationen wird den Stellungnehmenden nicht gefolgt und eine Mindestefahrung weiterhin als notwendig angesehen. Auf Basis des Anforderungen der GTH-Leitlinie an Hämophilie-Zentren der Kategorie Hemophilia Treatment Center (HTC), welche als bereits etablierte Anforderungen angesehen werden, wird eine hinreichende Erfahrung als gegeben angesehen, sofern eine kontinuierliche Behandlung von mindestens 10 Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A und/oder Hämophilie B und/oder Von-Willebrandt-Erkrankung Typ 3 erfolgt ist.

### **Einwände zu § 10 Anforderungen an das Personal in der Nachsorge**

#### BioMarin

Bei § 10 (2) ist Position B sinnvoll, da die Nachsorge einer Gentherapie heimatnahe erfolgen muss. Eine vorgeschriebene Hämostaseologie-Assistenz erschwert die heimatnahe Nachsorge und die Patienten werden dann die vorgeschriebenen Intervalle nicht einhalten.

#### Bewertung der Einwände

Dem Einwand der Stellungnehmenden wird gefolgt und die Position B dementsprechend übernommen. Demnach wird § 10 Absatz 2 nicht übernommen und somit keine Regelungen zum weiteren Personal getroffen.

## **Einwände zu § 11 Besondere Bestimmungen zur Einhaltung von Qualitätsanforderungen für zugelassene Krankenhäuser und zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassene oder ermächtigte Leistungserbringer**

### BioMarin

Bei § 11 ist Position B sinnvoll. Siehe Kommentar zu § 10 (2)

### Bewertung der Einwände

Die Einwände der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Siehe Bewertung zu § 10 Absatz 2.

## **Einwände zu § 14 Übergangsregelungen**

### BioMarin

BioMarin stellt fest, dass Leistungserbringer, die vor dem Inkrafttreten dieser Richtlinie Gentherapeutika in der Hämophilie anwenden, den Nachweis gemäß § 11 Absatz 2, § 12 und § 13 erbringen müssen. Der G-BA gibt hier einen Zeitrahmen von 6 Monaten nach Inkrafttreten der Richtlinie an. Der Anknüpfungspunkt für die Übergangsbestimmungen ist somit entsprechend das Inkrafttreten der Richtlinie. BioMarin verweist hier auf das Verfahren von Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie wo gemäß § 16 (1) 1 Anlage II der ATMP-QS-RL Zentren „(...) *die bereits vor dem 14. Juni 2022 die Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec bei SMA durchgeführt oder die Versorgung in Form der Vorbereitung oder Nachsorge von Patientinnen und Patienten (...) der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec übernommen haben, die geforderten Nachweise gemäß §§ 13 Absatz 2 und 4, 14, 15 Absatz 2 und 3 bis zum 4. November 2022 erbringen (...)*“ müssen.

### Bewertung der Einwände

Haben Leistungserbringer bereits vor dem Inkrafttreten dieser Richtlinie Therapien mit Gentherapeutika bei Hämophilie angewendet oder Patientinnen und Patienten im Rahmen der Nachsorge dieser Gentherapien behandelt, haben diese den Nachweis gemäß § 10 Absatz 2, § 11 und § 12 sechs Monate nach Inkrafttreten dieser Anlage zu erbringen. Dieser Zeitraum wird als ausreichend erachtet, um den Leistungserbringern die Möglichkeit zu geben entsprechende Nachweise vorzulegen und gleichzeitig die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Gentherapeutika bei Hämophilie weitergehend sicherzustellen.

## **Einwände zu den Tragenden Gründen**

### PEI

Hinsichtlich der Tragenden Gründe möchte das PEI eine Änderung auf Seite 9, Abschnitt „Zu Absatz 2 und 3“, anregen. Dort wird von „...noch unbekanntem Kenntnissen zur Dauer der Wirkung sowie ggf. auftretender Nebenwirkungen.“ gesprochen. Dem PEI erscheint es angemessener, sich in diesem Passus auf noch begrenzte Kenntnisse zu beziehen.

## Pfizer

In den Tragenden Gründen zu § 3, Abs. (2) heißt es „Die Gabe von Gentherapeutika ist bei Vorliegen einer aktiven Infektion, entweder akut oder unkontrolliert chronisch, oder bei Patientinnen und Patienten mit bekannter signifikanter Leberfibrose oder -zirrhose gemäß Fachinformation kontraindiziert.“. An dieser Stelle wäre eine allgemeinere Formulierung besser, um auch gegebenenfalls zukünftig zugelassene Gentherapeutika zu berücksichtigen.

## Bewertung der Einwände

Die Anmerkungen des Paul-Ehrlich-Instituts bezüglich der Tragenden Gründe werden übernommen. Die weiteren Anmerkungen der Stellungnehmende werden zur Kenntnis genommen.

#### 4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung

gemäß § 136a Absatz 5 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier:**

- **Anpassungen zum Nachweis- und Kontroll-/Prüfverfahren**
- **Erstfassung Anlage IV - Gentherapeutika bei Hämophilie**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 11. September 2023

von 14:00 bis 14:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e. V. (DGTI):**

Herr Prof. Dr. Eichler

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr PD Dr. Klamroth

Angemeldeter Teilnehmender für die **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (GTH):**

Herr Prof. Dr. Miesbach

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **BioMarin GmbH:**

Herr Dr. Stadler

Herr Look

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Dr. Ecke

Frau Ziegler

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau El Hadouchi

Frau Dr. Caruso

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **CSL Behring GmbH:**

Herr Jülich

Herr PD Dr. Gromer

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ich heiße Sie ganz herzlich willkommen zu dieser Anhörung, auf deren Tagesordnung wir zwei verschiedene Themen zusammengefasst haben.

Sie werden sich wundern, dass ich heute hier bin. Herr Professor Hecken lässt sich entschuldigen. Deshalb übernehme ich den Vorsitz in dieser Mündlichen Anhörung. Mein Name ist Antje Behring. Ich leite die Abteilung Arzneimittel und habe, wie gesagt, den Auftrag von Herrn Hecken, Sie hier einmal durchzuführen. Von dieser Anhörung wird Wortprotokoll geführt. Das heißt, Herrn Hecken wird im Wortlaut zugetragen, was wir hier besprechen.

Vielleicht kurz zu den Housekeeping Rules: Für mich ist es ein bisschen leichter, wenn Sie sich im Chat mit einem „X“ melden oder wenn Sie zumindest mit der digitalen Hand aufzeigen. Das ist besser, als wenn Sie analog winken. Da kann ich Sie nicht so gut sehen; denn ich habe hier nur einen ganz kleinen Bildschirm, auf dem Sie für mich auch nur ganz klein zu sehen sind.

Ich habe gerade schon angekündigt: Es gibt zwei verschiedene Themenbereiche, die heute zu diskutieren sind.

Das ist einmal eine Anpassung des Nachweis- und Prüf-/Kontrollverfahrens unserer Qualitätssicherungsrichtlinie. Zu diesem Themenkomplex hat die Firma Pfizer Stellung genommen; aber auch der Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit hat sich dazu geäußert.

Der zweite Themenkomplex ist die Erstfassung der Anlage IV unserer Richtlinie, nämlich zu den Gentherapeutika bei Hämophilie.

Ich beginne die Anhörung einmal mit dem ersten Themenkomplex – das ist, glaube ich, nur ein sehr kleiner Themenkomplex –, der Anpassung des Nachweis- und Prüf-/Kontrollverfahrens. Hier wurden wir vom Datenschutzbeauftragten darauf hingewiesen, dass alle datenschutzrelevanten wichtigen Regelungen auch in den Beschluss aufgenommen werden müssen. Auch die Firma Pfizer hat sich dazu geäußert. Jetzt schaue ich einmal, ob Vertreter der Firma Pfizer anwesend sind und ob diese noch weitere Anmerkungen haben, die über das, was schon in der schriftlichen Stellungnahme gesagt worden ist, hinausgehen und die sie noch ausführen wollen. – Von der Firma Pfizer ist Frau Ziegler anwesend.

**Frau Ziegler (Pfizer):** Frau Ziegler und Frau Ecke von der Firma Pfizer sind anwesend. Aber mit Verweis auf unsere Stellungnahme haben wir darüber hinausgehend keine weiteren Punkte.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Okay, wunderbar. – Ich würde sagen, dann bearbeiten wir das Hauptthema dieser heutigen Anhörung, nämlich die Erstfassung Anlage IV - Gentherapeutika bei Hämophilie.

Für diesen Zweck prüfe ich einmal die Anwesenheit. Zu diesem Themenkomplex haben sowohl die Fachgesellschaften Stellung genommen, nämlich die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, als auch verschiedene betroffene pharmazeutische Unternehmer, nämlich Pfizer, Bayer Vital, BioMarin und CSL Behring.

Herr Professor Wörmann von der DGHO müsste anwesend sein. – Ich habe ihn jetzt noch nicht gesehen. Vielleicht schaltet er sich wieder einen Tick später zu. Zugeschaltet ist aber Herr Dr. Klamroth. Außerdem ist Herr Professor Dr. Miesbach dabei. Herr Dr. Stadler und Herr Look von BioMarin sind zugeschaltet. Außerdem sind Frau Dr. Ecke und Frau Ziegler dabei. Frau El Hadouchi und Frau Dr. Caruso sind für Bayer Vital zugeschaltet. Außerdem sind Herr Jülich und Herr Dr. Gromer von CSL Behring dabei. Habe ich irgendjemanden vergessen? Ist Herr Wörmann in der Zwischenzeit zugeschaltet? – Nein, noch nicht.

Ich beginne einmal mit allgemeinen Fragestellungen, und vielleicht entspinnt sich daraufhin die Diskussion. Die Fragen gehen ein bisschen in Richtung der Kliniker. Vielleicht können Sie uns helfen und die Frage beantworten, welche bereits etablierten Hämophilie-Zentren Ihrer

Meinung nach ausreichend qualifiziert sind, die Genterapie anzuwenden. Welche Kriterien grenzen diese Zentren zur ganz normalen Hämophilie-Versorgung ab? Also: Gibt es Hämophilie-Zentren, die sich derzeit schon besonders für die Genterapie qualifizieren im Verhältnis zu normalen Hämophilie-versorgenden Zentren? Würden Sie sagen, dieses Hämophilie-Zentrum braucht eine besondere Qualifikation? – Habe ich Sie mit der Frage überfordert? – Herr Dr. Klamroth, bitte.

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Nein. – Ich denke, die GTH hat das relativ gut definiert. Es wird dazu in der Leitlinie teilweise Stellung genommen. Wir haben ja Hemophilia-Comprehensive Care Center – das sind sozusagen Hämophilie-Zentren der höheren Kategorie –, und ich denke, dass alle diese Zentren, was die Qualifikation angeht, mittelfristig in der Lage sein werden, Genterapie durchzuführen; denn unsere Definition der Leitlinie entspricht ja den ASV-Kriterien und den Anforderungen und Qualifikationen für ein Hemophilia-Comprehensive Care Center, sodass das sozusagen Dosierungszentren sind. Die Nachverfolgung kann dann auch in anderen Zentren, die als normale Hämophilie-Behandlungszentren zertifiziert sind, erfolgen. Das finde ich eigentlich, so habe ich die Leitlinien zumindest verstanden, erst mal relativ logisch und nachvollziehbar.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Okay, vielen Dank. – Herr Miesbach.

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** Ja, ich kann dem nur zustimmen, ergänzend möchte ich vielleicht noch sagen, dass es Leitlinien der GTH gibt, in denen eben die verschiedenen Anforderungen sowohl an die Verabreichung der Genterapie – das wären dann die Genterapie-Behandlungszentren – wie auch zur Nachverfolgung der Patienten geschildert sind.

Dieses Manuskript hat sich an eine internationale Empfehlung einer europäischen Fachgesellschaft, nämlich EAHAD, zusammen mit der Europäischen Hämophilie-Patientengesellschaft, EHC, angelehnt. In diesem Manuskript wurde die Zusammenarbeit formuliert.

Es wurde der Begriff Hub-and-Spoke-Model geprägt. In einem Hub-Zentrum fließen die Bemühungen praktisch zusammen. Es hat Erfahrung, die Genterapie zu empfangen, zu lagern, vorzubereiten, zu verabreichen, aber eben auch auf mögliche infusionsbedingte Sicherheitsprobleme zu reagieren. Das heißt, es muss da auch ein Behandlungsplan vorliegen.

Außerdem soll die Kooperation mit dem nachverfolgenden Zentrum etabliert werden. Hier müssen bestimmte Möglichkeiten geschaffen werden, damit die Kommunikation reibungslos erfolgen kann und das Nachbeobachtungszentrum dann auch bei allen Fragen die erfahreneren Zentren kontaktieren kann. Insbesondere würde sich da auch eine elektronische Datenverarbeitung anbieten. Auch in diesem Bereich ist die GTH aktiv und hat Vorschläge gemacht.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Miesbach, Sie hatten gerade infusionsbedingte Komplikationen angesprochen. Können Sie sich akute Komplikationen vorstellen, die eine intensivmedizinische Betreuung notwendig machen?

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** Ja – das ist eine gute Frage –, das kann ich mir sehr gut vorstellen: Das wären Symptome eines schweren anaphylaktischen Schocks, die wir auch bei Verabreichung von Gerinnungsfaktoren sehen können, gerade wenn diese zum ersten Mal verabreicht werden oder wenn hier ein Wechsel stattfindet. Das ist theoretisch vorstellbar.

Dass eine unmittelbare intensivpflichtige Versorgung notwendig wurde, ist aber meines Wissens bislang in den Genterapie-Studien nicht aufgetreten. Alle Symptome bzw. Reaktionen, die auftraten – bei bis zu 20, teilweise bis zu 30 Prozent können Symptome auftreten, die zwar nicht zu einem anaphylaktischen Schock führen müssen, sondern sich als allergische Reaktionen zeigen –, konnten bislang durch eine Verabreichung von Kortikosteroiden und Antihistaminika beherrscht werden.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. – Herr Klamroth.

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Ich würde das, was Wolfgang Miesbach gesagt hat, gerne noch mal einordnen und ergänzen. In der BioMarin-Studie konnten alle Infusionen ohne Probleme zu Ende geführt werden. In der Studie zu Hemgenix gegen Hämophilie B wurde eine Infusion aufgrund einer allergischen Reaktion nicht bis zum Ende durchgeführt. Aber in allen bisher durchgeführten Gentherapie-Studien war keine Reaktion auf eine Infusion so schlimm, dass eine intensivmedizinische Behandlung notwendig war.

Trotzdem kann, wie bei jedem Präparat, das verabreicht wird, natürlich so ein anaphylaktischer Schock auftreten. Das würde ich aber, um das einzuordnen, bei der Gentherapie jetzt nicht höher ansiedeln als bei anderen intravenösen Therapien, wo so etwas natürlich auch sehr selten auftreten kann.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Robert, haben Sie direkt dazu eine Frage?

**Frau Robert (GKV-SV):** Ja, ich habe eine Frage, aber nicht dazu. Ich hatte mich eigentlich schon gemeldet, als es noch um die Qualifikation der Zentren ging. Ich weiß nicht, ob wir den Komplex erst abarbeiten wollen. Wenn das nicht der Fall ist, würde ich meine Frage direkt stellen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Bitte stellen Sie die Frage direkt.

**Frau Robert (GKV-SV):** Okay. Vielen Dank. – Herr Klamroth, ich habe Sie möglicherweise falsch verstanden. Ich habe Sie so verstanden, dass es aufgrund der Qualifikation aus Ihrer Sicht notwendig ist, dass das HCCC-Zentren machen. Die Mindestmenge hinsichtlich der Therapie soll bei der Behandlung von 40 Hämophilie-Patienten liegen. Gleichzeitig sagten Sie, dass das den Kriterien der ASV entspräche. Das ist meines Erachtens nicht ganz korrekt; denn die ASV geht ja nur von 30 Patienten aus. Vielleicht habe ich das aber auch falsch verstanden; vielleicht könnten Sie das noch mal präzisieren.

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Ja. Ich denke, dass jedes größere Hämophilie-Zentrum perspektivisch als durchführendes Zentrum zur Gentherapie in der Lage ist. Wolfgang Miesbach hat sehr gut erklärt, dass wir ein Modell favorisieren, bei dem es eine gemeinsame Arbeit von kleineren und größeren Zentren gibt und die Indikationsstellung gemeinsam, die Durchführung am größeren Zentrum und die Weiterbeobachtung wieder gemeinsam, aber lokal am kleineren Zentrum erfolgt. Von unserer Warte aus – so haben wir das auch in der Publikation formuliert – sind die von der GTH als HCCC-klassifizierten Hämophilie-Zentren erst mal prädestiniert dafür, Gentherapie durchzuführen, weil sie die ASV-Kriterien, nennen wir es jetzt mal so, übererfüllen; denn unsere Kriterien sind etwas strenger als die vom ASV, wobei ich da aber ASV als gleichwertig ansehen würde.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Robert, war das erst mal ausreichend für Sie?

**Frau Robert (GKV-SV):** Ja, vielen Dank. – Aber vielleicht darf ich noch eine Folgefrage anschließen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Klar, gerne.

**Frau Robert (GKV-SV):** Es gibt abgesehen von dem Dissens bezogen auf § 2, der sich auf die Mindestmenge bezieht, ja auch noch zwei weitere bezogen auf die §§ 3 und 4, die sich auf die Qualifikation des ärztlichen Personals bzw. der Hämophilie-Assistentinnen und -Assistenten beziehen. In der Stellungnahme der GTH – meine Frage geht wahrscheinlich eher an Herrn Miesbach – heißt es ja, dass zwei Ärztinnen bzw. Ärzte erforderlich sind. Ist das weiterhin so, oder würden Sie inzwischen davon abweichen? Und gilt das Gleiche dann auch für die Hämophilie-Assistentinnen und -Assistenten?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Miesbach, mögen Sie gleich etwas dazu sagen?

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** Ja, ich kann gerne mal anfangen. Ich finde es gut, dass bestimmte Qualifikationskriterien genannt wurden, die den Zertifizierungskriterien, die von der GTH formuliert wurden, entsprechen. Diese schließen eben eine gewisse Mindestanzahl an Patienten mit schwerer Hämophilie ein, aber eben auch eine Personalstruktur mit Ärzten und mit Hämophilie-Assistentinnen.

Ich finde auch gut, dass in dem Entwurf angegeben wurde, dass auch eine gewisse Erfahrung der Hämophilie-Assistentinnen gewürdigt wird, sodass im Einzelfall nicht zwingend eine Ausbildung zur Hämostaseologie-Assistentin vorliegen muss; das finde ich gut nachzuvollziehen. Aber gewisse personelle Anforderungen finde ich vernünftig.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Klamroth, mögen auch Sie sich dazu äußern?

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Ja. Ich denke, für die Qualifikation eines großen Hämophilie-Zentrums braucht man zwei Ärzte mit der Zusatzqualifikation und auch das entsprechende Assistenzpersonal. In der jetzigen Form – Gentherapie als neue Therapie, die auch eine Rund-um-die-Uhr-Versorgung oder -Bereitstellung für den Patienten erfordert – halte ich es schon für sinnvoll, dass diese Anforderungen nicht unterschritten werden; denn wenn man 24-Stunden-Rufbereitschaft aufrechterhalten will, dann braucht man aus meiner Sicht mindestens zwei Ärzte, die die entsprechende Qualifikation haben. Von daher finde ich es erst einmal sinnvoll, das gerade in der Anfangszeit nicht aufzuweichen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Robert, haben Sie eine ergänzende Frage dazu?

**Frau Robert (GKV-SV):** Nein, erst mal nicht. Vielen Dank.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Sie hatten gesagt, dass große und kleinere Zentren die Indikationsstellung gemeinsam vornehmen. Was ist daran denn so besonders? Was muss diese Indikationsstellung Ihrer Meinung nach enthalten? Wir hatten heute in einer Anhörung schon von Antikörpertiter-Messungen gehört. Aber welche Anforderungen sollten bei der Indikationsstellung für eine Gentherapie erfüllt werden? Diese Frage geht auch wieder in Richtung Kliniker.

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Dann fange ich jetzt erst mal an, und Herr Miesbach ergänzt wieder. Ich denke, es gibt ja sowohl für die Hämophilie A als auch für die Hämophilie B mit dem MDK-Fragebogen schon eine ganz gute Checkliste, die auch dem entspricht, was in der Fachinformation steht. Das ist die Minimalvoraussetzung. Der AAV-Test muss bei der Gentherapie durchgeführt worden sein. Die Leber muss auf ihre Tauglichkeit überprüft worden sein. Ich finde es auch richtig, dass bei HIV-Patienten noch mal besonders hingeguckt wird: Bestehen irgendwelche Risiken, wenn die einer Gentherapie zugeführt werden? – Es muss dem Patienten am Ende auch nutzen. Dazu ist es dann aus meiner Sicht eben wichtig, dass auch eine gute Aufklärung erfolgt.

Hämophilie kann anders als andere Krankheiten mit Gentherapie in Deutschland relativ gut therapiert werden. Man muss mit dem Patienten noch einmal individuell darüber sprechen, welche Vorteile und Nachteile es gibt. Denn den Einfluss auf Mortalität, den wir ja bei anderen Gentherapien bei seltenen Erkrankungen sehen, sehen wir bei der Hämophilie nicht, weil wir aktuell schon eine sehr gute Therapie haben. Das macht es aus meiner Sicht insgesamt eben wesentlich komplexer als bei anderen Therapiewechseln, wo man ja dann durchaus sagen kann: Okay, wenn das nicht funktioniert, dann gehen wir wieder auf ein anderes Therapieverfahren zurück. – Die AAV-basierte-Gentherapie ist eine einmalige Anwendung, die nicht wiederholt werden kann. Nach jetzigen Kriterien kommt der Patient dann auch für keine weitere AAV-Gentherapie infrage, weil sich nach der Gentherapie bei diesen Patienten sehr hochtitrige Antikörper gegen den Vektor gebildet haben.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Miesbach, haben Sie Ergänzungen?

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** Vielleicht noch zwei Punkte. Selbstverständlich ist es wichtig, die Ein- und Ausschlusskriterien sehr sorgfältig zu beachten und zu überprüfen. Das macht in

der Regel das Heimbehandlungszentrum; es wird dann generell auch noch mal von dem Behandlungszentrum überprüft und kontrolliert.

Herr Klamroth hat die Lebergesundheit angesprochen. Das ist ein ganz kritisches Thema, weil die Mehrheit unserer Patienten ab einem gewissen Alter eine Infektion mit Hepatitis C und Hepatitis B hatte, die dann zwar erfolgreich behandelt wurde. Es bleibt aber trotzdem im Vergleich zur Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC. Das heißt, hier ist es ganz entscheidend, auf die Lebergesundheit zu achten. Das tun wir aber eh schon regelmäßig. Das ist einer unserer Schwerpunkte bzw. ein Schwerpunkt der Hämophilie-Zentren. Ob in diesem Stadium zwingend ein Hepatologe involviert werden muss, könnte man durchaus kontrovers diskutieren. Ich glaube, dass es nicht bei allen Patienten zwingend erforderlich ist. Auch die Einbeziehung eines Immunologen, denke ich, ist nicht zwingend erforderlich.

Ein weiterer Punkt, der eine ganz entscheidende Rolle dafür spielt, ob ein Patient geeignet ist, gentherapeutisch behandelt zu werden, ist in Ergänzung der bekannten Ein- und Ausschlusskriterien die Adhärenz. Sie können sich vorstellen, dass für Patienten, wenn man mit ihnen über Gentherapie spricht, damit erst mal sehr positive Aspekte verbunden sind. Wenn man aber darauf zu sprechen kommt, dass der Patient nach einer Gentherapie häufiger als vor einer Gentherapie ins Hämophilie-Zentrum kommen muss, um die Kontrollen durchführen zu lassen, dann ist es erst mal ein bisschen schwierig in der Diskussion. Der Patient muss aber darüber informiert sein; er muss auch in der Lage sein, das zu tun. Ansonsten kann der gesamte Erfolg gefährdet sein. Das heißt, es ist etwas für adhärente Patienten, die den Sinn und Zweck der notwendigen Nachbeobachtungstermine auch voll verstehen und mittragen können.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank für den Aspekt. – Frau Helmbold stellt die nächste Frage.

**Frau Dr. Helmbold (KBV):** Herr Klamroth, Sie sprachen gerade die HIV-Patienten an. Daran würde ich gerne anknüpfen. Selbstverständlich braucht es da eine fachärztliche Mitbetreuung von Internisten mit entsprechenden Zusatzweiterbildungen. Meine Frage hierzu lautet: Reicht dort nicht die übliche fachärztliche Vorstellung, also im Sinne einer Überweisung? Braucht es dafür tatsächlich den Internisten in der Einrichtung oder als Kooperationspartner? Wie würden Sie das bewerten?

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Das ist noch mal ein ganz wichtiger Punkt. Ich glaube, die Indikation, ob die Gentherapie für den Patienten geeignet ist oder nicht, kann eigentlich nur der Hämophilie-betreuende Arzt stellen. Aber er braucht dann eine gutachterliche Expertise, und da reicht meiner Ansicht nach die Überweisung an den Hepatologen oder Infektiologen aus.

Letztendlich ist es so, dass alle Zentren, die jetzt als HCCC klassifiziert sind, diese Kooperationen auch als festen Bestandteil haben. Sie kennen das: Patienten mit Hämophilie sind ja infektionsgebeutelt. Viele Patienten sind mit Hepatitis C bzw. HIV infiziert worden; sie sind parallel in einer infektiologischen Betreuung. Das heißt, das sind keine neuen Kooperationen, sondern sie existieren schon an allen größeren Zentren.

Wie gesagt: Ich glaube nicht, dass diese Fachrichtungen an der Indikation beteiligt werden müssen; aber man braucht ein fachärztliches Gutachten, das bescheinigt, dass zum einen die Leber in Ordnung und damit die Gentherapie möglich ist und dass bei HIV hinsichtlich der HIV-Medikation keine Interaktionen – das ist das, wovor wir Angst haben – zu erwarten sind und es über die Gentherapie dann nicht zur Leberschädigung kommen kann.

**Frau Dr. Helmbold (KBV):** Dürfte ich noch eine weitere Frage stellen?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Gerne, bitte.

**Frau Dr. Helmbold (KBV):** Wir sprechen ja immer wieder über die zertifizierten Zentren. Davon gibt es deutschlandweit, wenn ich das richtig sehe, 18; das sind überwiegend Unikliniken und wenige andere Einrichtungen. Es gibt durchaus versorgungsblinde Areale, gerade in der Mitte Deutschlands. Wie würden Sie diese Entwicklung bewerten? Reichen die ASV-Kriterien tendenziell nicht doch aus, um auch eine etwas flächendeckendere Versorgung erreichen zu können?

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Na ja, es kommt darauf an, wo man hinwill. Unsere Idee wäre eher, zu sagen: Es gibt wenige Zentren, die dosieren, und diese machen das in Kooperation mit den kleineren Zentren. Das klappt bei der Hämophilie eigentlich relativ gut. Das heißt, der Patient muss dann nur einmal zum Aufklärungsgespräch und einmal für die Dosierung an das größere Zentrum; alle weiteren Kontrollen erfolgen am lokalen Zentrum in Kooperation. Ich glaube, bei einer seltenen Krankheit wie der Hämophilie plus Gentherapie – das ist noch viel seltener – ist gerade in der Nachbeobachtung gebündelte Erfahrung wichtig. Deshalb wäre es mein Bestreben, dass die Gentherapie erst mal in diesen Zentren – in Deutschland gehen wir von 13 bis 15 Zentren aus –, die diese höchste Qualifikation erfüllen, durchgeführt wird. Ich glaube nicht, dass das Hub-and-Spoke-Model den Zugang für Patienten, die Gentherapie haben wollen, in Deutschland stark begrenzt; denn man hat höchstmögliche Expertise in Kooperation. Ich meine, wir in Berlin – ich nehme uns mal als Beispiel – operieren Patienten aus Magdeburg oder aus Frankfurt/Oder oder aus Dresden. Diese gehen dann wieder zum lokalen Behandler zurück. Genauso gut, denke ich, wird das auch mit der Gentherapie funktionieren.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Wollen Sie noch etwas fragen, Frau Helmbold?

**Frau Dr. Helmbold (KBV):** Wenn ich darf.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ja.

**Frau Dr. Helmbold (KBV):** Gerade ist die Nachsorge thematisiert worden. Wir regeln hier auch Anforderungen an die nachsorgenden Einrichtungen, also sowohl bezogen auf die fachliche Qualifikation als auch auf eine Mindestzahl von Hämophilie-Patienten, die diese betreuen müssen. Jetzt geht es um die Datenübermittlung der Nachsorgeergebnisse. Wenn in der Nachsorge auffällige Werte festgestellt werden, die Handlungsbedarf und Behandlungsbedarf implizieren, wird die nachsorgende Einrichtung im Sinne des Überweisungsmanagements sicher unverzüglich an die die Behandlung durchgeführt habende Einrichtung herantreten.

Davon unbenommen gibt es aber viele Nachsorgeergebnisse, die unauffällig sind und die an die Primäreinrichtung nur deswegen zurückgespiegelt werden, um dieser das Follow-up, also ein dauerhaftes Monitoring, zu ermöglichen. Ist es nach Ihrer Einschätzung für dieses dauerhafte Monitoring tatsächlich zwingend notwendig, dass die nachsorgende Einrichtung diese Ergebnisse innerhalb eines Werktages übermittelt, oder reicht dort nicht doch ein „regelmäßig und zeitnah“? Mir erklärt sich bei unauffälligen Follow-up-Nachsorgeergebnissen die Notwendigkeit einer Übermittlung innerhalb eines Werktages nicht. Vielleicht habe ich es aber auch falsch verstanden, und Sie bezogen sich tatsächlich nur auf behandlungsbedürftige Patienten.

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Wolfgang, willst du dazu Stellung nehmen?

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** Ja. Ich weiß nur nicht, ob wir übereinstimmen, Robert. Aber ich versuche es mal. – Die Nachbeobachtung ist natürlich der wesentlich kompliziertere Teil, und deswegen ist es unser Anliegen, hier die Kommunikation und Kooperation so gut wie möglich aufzustellen. Das beinhaltet insbesondere bei den ersten Schritten, dass die Ergebnisse so schnell wie möglich übermittelt werden.

Es ist nicht davon auszugehen, dass wir sehr schnell hochpathologische Leberwerte sehen. Wir wissen aus Studien, dass bereits Veränderungen der GPT innerhalb des Normbereichs mit

einer Reduktion der Genaktivität des Transgens einhergehen können. Dann bietet es sich natürlich an, noch andere Laborwerte wie zum Beispiel die CK und andere Leberwerte mitzuberücksichtigen. Das ermöglicht es uns dann, zu sehen, ob hier ein möglicher Einfluss auf die Faktoraktivität vorliegen kann oder nicht.

Wir wissen aus Studien auch, dass man, wenn ein Verdacht auf eine Leberreaktion besteht, und sei er nur minimal, am besten nicht abwartet, bis sich dieser bestätigt oder sich noch deutlicher zeigt. Vielmehr empfiehlt es sich dann, in dem Moment mit einer Immunsuppression reinzugehen; meiner Überzeugung nach hilft das dann auch dabei, das Ausmaß und die Länge der Immunsuppression zu begrenzen und diese für den Patienten so erträglich wie möglich zu halten.

Deswegen halte ich es für wichtig, hier die Kooperation und Kommunikation so zu ermöglichen, dass wirklich eine sehr schnelle Übertragung der Daten möglich sein kann.

**Frau Dr. Helmbold (KBV):** Kann ich direkt nachfragen?

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Ich kann vielleicht noch mal präzisieren, Frau Helmbold. – Das bedeutet, dass, wenn die Blutabnahme am Montag ist, dann spätestens im Laufe des Dienstag, also am Folgetag, das Ergebnis da sein muss. Mittwoch wäre aus meiner Sicht zu spät.

**Frau Dr. Helmbold (KBV):** Das würde aber bedeuten, dass Sie davon ausgehen, dass der nachsorgende Fachkollege diese Einschätzung, ob Behandlungs- oder Handlungsbedarf besteht, nicht treffen kann und nicht selbst entscheiden kann, ob er sofort Kontakt aufnehmen muss oder ob es sich um unauffällige Werte handelt, die zeitnah übermittelt werden können. Habe ich das richtig verstanden?

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Momentan schwebt uns ja mit diesem Modell vor, dass die Werte immer sofort geteilt werden. Also: Wir haben jetzt einen Patienten in Berlin gentherapeutisch behandelt, und wir bekommen diese Werte genauso schnell wie er aus dem Labor des nachsorgenden Zentrums. Das ist heute im Zeitalter der modernen Kommunikation – das kann man per Fax oder auch anders übermitteln – überhaupt kein Problem. Ich sehe da eigentlich auch keine große Hürde.

Ich denke, gerade am Anfang ist das sinnvoll, um einen hohen Qualitätsstandard aufrechtzuerhalten. Das Entscheidende ist ja nicht der Wert an sich, sondern der Verlauf. Das macht es ein bisschen komplexer. Bei dieser Art der Gentherapie kann man nicht sagen: Ich nehme mal einen – fiktiven – Wert von 50. Wenn das Laborergebnis darüber liegt, ist es schlecht, und der Patient muss behandelt werden. – Vielmehr geht es um den Verlauf. Und wenn einer mit einem Wert von 10 startet und dieser dann langsam auf 30 hochgeht, dann kann es sein, dass die Behandlung schon sinnvoll ist. Deshalb braucht das behandelnde Zentrum, gerade wenn es ein Zentrum ist, das noch nie eine Gentherapie gemacht hat und da nicht involviert ist, aus meiner Sicht den Beistand des Zentrums mit Expertise. Denn: Wenn man das nicht macht oder diesen Zeitpunkt verpasst, kann es sein, dass die Expression nicht stattfindet, weil alle Leberzellen, die das Gen inseriert haben, dann durch die Immunabwehr sozusagen zerstört werden. Das ist das, was dahintersteckt. Deshalb sind wir da in der Nachbeobachtung so hinterher. Ich glaube, dass ein kleineres Zentrum – auch wenn das jetzt vielleicht anmaßend klingt – momentan nicht in der Lage ist, das kompetent nachzuverfolgen.

**Frau Dr. Helmbold (KBV):** Dürfte ich noch mal nachfragen? Sie sagten gerade: „am Anfang“. Meinen Sie am Anfang des 15-jährigen Nachsorgezeitraums oder am Anfang, in den ersten Jahren, in denen wir jetzt insgesamt deutschlandweit mit dieser Gentherapie Erfahrungen machen? Worauf bezog sich dieses „am Anfang“?

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** „Am Anfang“ bezieht sich zum einen auf die ersten sechs Monate; das ist der entscheidende Zeitraum. Und es bezieht sich natürlich auch auf Folgendes: Wenn ein nachsorgendes Zentrum zwei, drei Patienten mit Gentherapie gehabt hat, dann ist es natürlich in der Lage, selbst Entscheidungen zu treffen. Aber gerade jetzt, am Anfang, ist das nicht der Fall, weil es in Deutschland eben sehr wenige Zentren und sehr wenige Patienten, die bisher gentherapeutisch behandelt worden sind, gibt.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Gut, wunderbar. – Ich glaube, Frau Helmbold streicht gerade die Segel. – Nein? – Sehr gut. – Dann ist Frau Robert mit ihren Nachfragen an der Reihe.

**Frau Robert (GKV-SV):** Tatsächlich hat Frau Helmbold sehr große Schritte gemacht, und ich müsste jetzt nach und nach wieder zurückgehen.

Aber ich bleibe trotzdem erst mal bei der Nachsorge. Und zwar wäre meine Frage, ob die Laborparameter und sonstigen Werte, die wir in dem Paragraphen zur Nachsorge benennen auch dem entsprechen, was dann tatsächlich abgefragt werden sollte, oder ob diese Werte aus Ihrer Sicht noch um andere ergänzt werden sollten.

Vielleicht kann ich die zweite Frage, die sich auf die Nachsorge bezieht, direkt anschließen. Ich spreche jetzt von Hub-Zentren und von Spoke-Zentren. Dazu hatten Sie schon gesagt, dass die Durchführung der Therapie erst mal an den Hub-Zentren gemacht wird und die Nachsorge dann auch an den entsprechend weniger qualifizierten Zentren stattfinden kann. Wird es aus Ihrer Sicht trotzdem für notwendig erachtet, dass der Patient in regelmäßigen Abständen, zum Beispiel alle zwei Jahre, zu dem Hub-Zentrum zurückgeht und die sonstige Nachsorge im Spoke-Zentrum stattfindet, oder ist das gar nicht notwendig?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Also einmal haben wir die Frage nach den Laborwerten, die erhoben werden sollen, und die andere Frage ist: Muss er noch einmal zum Hub-Zentrum zurück? – Herr Klamroth, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** Darf ich eine kurze Rückfrage an Sie richten, Frau Robert. Wo sind noch mal die Laborwerte aufgelistet, auf welcher Seite oder in welchem Kapitel?

**Frau Robert (GKV-SV):** Die Seite weiß ich nicht; aber das ist § 8 Absatz 2.

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** Danke schön.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Klamroth.

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Ich kann vielleicht kurz Stellung nehmen. – Erstens. Ich glaube, dass der Patient im Zeitalter der modernen Kommunikation und der Videosprechstunden nicht zwangsläufig routinemäßig an das Hub-Zentrum zurückkehren muss, wenn er lokal in einem qualifizierten Hämophilie-Zentrum in Behandlung ist; so würde ich es erst mal sagen.

Das heißt nicht, dass, wenn irgendetwas schiefgeht oder sonst irgendetwas ist, er nicht jederzeit wieder dorthin gehen kann. Dass er sich aber dort routinemäßig vorstellen muss, finde ich, ist erst mal nicht notwendig; denn vieles kann man telefonisch und per Videosprechstunde regeln.

Der zweite Punkt ist – da ist die Leitlinie bzw. die Anlage aus meiner Sicht momentan zu detailliert –: Es kommen ja wahrscheinlich auch noch andere Gentherapien auf den Markt, und diese haben andere Spezifika, was Laborwerte angeht. Sie sprechen in der Leitlinie zum Beispiel vom AAV-5-Test. Die Gentherapie mit Pfizer hat andere AAV-Typen. Das heißt, diese werden dann gar nicht erfasst oder man muss die Leitlinie ändern; denn da ist ein ganz anderer Test erforderlich, weil es ein anderer AAV-Typ ist.

Ich würde deshalb eher auf die Fachinformation verweisen; denn alle diese Medikamente werden ja zugelassen mit einem Companion Diagnostic, dem Hinweis auf den spezifischen AAV-Test für diese Gentherapie und dem Hinweis in der Fachinformation, welche Laborwertkontrollen erforderlich sind. Man hätte dann etwas mehr Flexibilität, wenn weitere Gentherapien – ich bin mir ziemlich sicher, dass Pfizer einen Antrag auf Zulassung der

Gentherapie sowohl für die Hämophilie A als auch für die Hämophilie B einreichen wird – auf den Markt kommen. Sie müssten Ihre ganze Richtlinie ändern, weil sie dann nicht mehr passt und andere Spezifikationen notwendig sind. Deshalb wäre ich dagegen, das zu detailliert zu fassen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Robert, Sie dürfen gerne gleich nachfragen.

**Frau Robert (GKV-SV):** Sie haben mir meine nächste Frage tatsächlich schon ein bisschen vorweggenommen. Sie hatten nämlich vorhin dazu ausgeführt. Sie haben recht: Der AAV-5-Antikörper-Status ist sicherlich ein bisschen zu spezifisch; aber grundsätzlich sollte wahrscheinlich schon bei allen Gentherapien der AAV-Status bzw. Antikörperstatus abgefragt werden, von der Zahl mal abgesehen.

Meine Frage bezieht sich auf die konkreten Testungen. Sie sagten, dass die Informationen aus der Fachinformation ja erst mal die Mindestvoraussetzungen bilden. Sie haben auch damit recht, dass in jeder Fachinformation der Text immer ein bisschen anders ist und gegebenenfalls auch andere Laborparameter abgefragt werden sollen. Daher wäre die Frage, ob es nicht trotzdem Werte gibt, die immer, produktübergreifend, abgefragt werden sollten, oder ob man sich wirklich ausschließlich auf die jeweilige Fachinformation beziehen muss.

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Ja, vielleicht können wir beide noch mal dazu Stellung nehmen. Aus meiner Sicht müssen ALAT und ASAT abgefragt werden. Außerdem würde ich sagen: Wenn man das dann vollständig haben will, müsste CK abgefragt werden; darüber kann man aber streiten. Dadurch, dass wir, wenn wir Erhöhungen nicht erklären können, diese oft nachfordern, könnte man auch diese abfragen. Das wären die drei Parameter plus Faktor VIII oder Faktor IX, je nachdem, welche Gentherapie gegeben wird.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Miesbach.

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** Das sind genau die Parameter, die genannt sind, und ich denke, dass man damit sehr gut auskommt.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Robert, das beantwortet, glaube ich, auch Ihre Frage nach den Mindestlaborparametern, oder?

**Frau Robert (GKV-SV):** Ja, genau. Wenn das jetzt von den Experten als Mindestvoraussetzung gesehen würde, das produktübergreifend gilt und sich der Rest dann jeweils auf die Fachinformation bezieht, dann wäre meine Frage damit beantwortet. - Danke.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Robert, mögen Sie noch weitere Fragen stellen? – Wenn das nicht der Fall ist, ist erst mal Frau Acikgöz an der Reihe. Haben Sie eine Frage zur Nachsorge, Frau Acikgöz? – Nein. Gut. – Frau Robert, dann dürfen Sie gerne noch mal das Thema wechseln.

**Frau Acikgöz (DKG):** Ich würde aber gerne zu HIV eine Nachfrage stellen, Frau Behring.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Bitte, Frau Acikgöz.

**Frau Acikgöz (DKG):** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zu HIV. Wie viel Prozent der Patienten sind aus ihrer Erfahrung ungefähr davon betroffen? Und ich habe eine weitere Nachfrage. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, geht es ja nicht um eine gemeinsame Indikationsstellung, sondern um die Konsultation eines Arztes, eines Infektiologen. Ideal wäre aus meiner Sicht vielleicht sogar ein Arzt, der den Patienten schon kennt, vielleicht auch in der Praxis. Wäre es auch denkbar, zu sagen: Hauptsache, der Arzt wird konsultiert; in welcher Form das passiert, ist erst mal sekundär. – Würden Sie dem zustimmen?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Klamroth.

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Ja. Dem würde ich so zustimmen. Die HIV-Infektion – es gibt in Deutschland immer noch eine erkleckliche Anzahl von Patienten, obwohl ein großer Teil mittlerweile verstorben ist – ist durch die moderne Therapie, ich nenne es mal, kontrolliert.

Das Problem bei der Gentherapie ist – so zeigte es zumindest die Hämophilie-A-Studie –, dass einige HIV-Medikamente mit der Gentherapie interagiert haben, es zu massiven Leberwerterhöhungen kam und die Gentherapie dann nicht erfolgreich war. Das muss aus meiner Sicht vorher geklärt werden. Ich denke, da muss man ein fachärztliches Gutachten im Sinne einer Expertise eines Infektiologen einholen. Dieser muss sich aber nicht an der Indikation beteiligen. Das gilt nur für die HIV-positiven Patienten.

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** Auch ich denke, die Indikation wird durch das Hämophilie-Zentrum gestellt. Bei Patienten, die mit einer HIV-Medikation behandelt werden, müsste man vorab klären, ob es hier zu möglichen Leberwerterhöhungen kommen kann.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Acikgöz, haben Sie noch weitere Fragen? – Das ist erst einmal nicht der Fall, gut. – Frau Robert, dann sind Sie wieder an der Reihe.

**Frau Robert (GKV-SV):** Ich hätte noch eine Frage, die sich auf § 7 und das Vorhandensein einer SOP bezieht. Wir hatten eingangs schon kurz über die Nebenwirkungen und die möglichen Komplikationen, die gegebenenfalls einen Aufenthalt auf der Intensivstation notwendig machen, gesprochen. Es passiert offensichtlich eher selten. Daher ist meine Frage, ob es nicht vielleicht gerade vor dem Hintergrund, dass das eher selten passiert, sinnvoll wäre, dass dann entsprechend eine SOP vorgehalten wird, die eben genau den Ablauf beschreibt, falls ein Patient wirklich auf die Intensivstation muss.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Mag sich dazu jemand äußern?

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** Ich denke, es ist ein sinnvoller Ansatz, für diese Fragestellung und auch für andere Fragestellungen SOPs zu erstellen. Wir hatten dieses Thema auch bereits in der GTH-Arbeitsgruppe „Gentherapie“ und würden hier Muster-SOPs erstellen, die wir dann allen Zentren zur Verfügung stellen wollen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Okay.

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Das beantwortet Ihre Frage, Frau Robert. Das ist auf jeden Fall sinnvoll. Dass wir solche Muster-SOPs auch für die Durchführung der Gentherapie an sich haben, halte ich für sinnvoll.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Okay. – Frau Robert, weitere Fragen? Oder jemand anderes?

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** Ich habe noch eine Frage an Sie. Wenn ich noch einmal auf den Anti-AAV-Test zurückkommen darf. Ich habe es jetzt leider nicht gefunden. War dort geschrieben, dass es sich um einen validierten Test handeln soll? Wir hatten schon darüber gesprochen, dass das, eingegrenzt auf den AAV-5, relativ speziell ist. Die nächsten Gentherapien werden diesen Vektor nicht verwenden. Aber ich glaube, mich zu erinnern, dass gefordert wurde, einen validierten Test vorzuhalten. Das kann im Einzelfall zu Schwierigkeiten führen. Das heißt, teilweise gibt es das noch gar nicht. Gleichwohl soll der Test zu nachvollziehbaren Ergebnissen führen; das ist klar.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Robert, möchten Sie speziell darauf antworten?

**Frau Robert (GKV-SV):** Ja, eigentlich hat Herr Miesbach es am Ende schon selbst beantwortet. Also für AAV-5 mag es diesen entsprechend validierten Test geben. Bei anderen kann es dann schwieriger werden. Aber trotzdem soll ein Test zu nachvollziehbaren Ergebnissen führen. Da steht man vor einem kleinen Dilemma, aber ich habe keine konkrete Nachfrage dazu. – Danke.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ja, Sensibilität und Spezifität von diagnostischen Tests sind immer ein Problem, und ich hoffe, dass das irgendwie gelingt; denn nachvollziehbare Ergebnisse müssen vorhanden sein. Ich weiß nicht genau, ob da immer ein ganzes

Validierungsprogramm durchlaufen werden muss, aber irgendwo muss es ja einen Nachweis darüber geben, was dieser Test leisten kann. Deswegen, glaube ich, sollte das schon nicht ganz hausgemacht sein. Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** Ja.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Helmbold.

**Frau Dr. Helmbold (KBV):** Ich wollte noch mal zu den SOPs nachfragen. Wenn ich das richtig verstanden habe, ist ja die primäre intensivmedizinische Behandlungsform vermutlich die des anaphylaktischen Schocks. Macht es dann tatsächlich Sinn, eine SOP „Intensivmedizinische Versorgung“ zu formulieren? Oder sollte dann hier nicht die generelle SOP „Anaphylaxie“ verwendet werden? Denn das ist ja die gleiche Therapieform wie bei jeder anderen anaphylaktischen Reaktion; da gibt es ja keine unterschiedlichen Reaktionsmuster, und es kann vorliegendes Material verwendet werden.

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Völlig d'accord, natürlich. Da ist eine SOP „Allergische Reaktion“ mit allen Schweregraden, angefangen von Cortison-Spritzen bis hin zu intensivmedizinischer Behandlung, notwendig. Es ist keine extra SOP „Intensivmedizin“ notwendig, sondern es sollte eine SOP „Komplikationsmanagement während der Infusion“ – so würde ich es bezeichnen – formuliert werden.

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** Diese kann auch beinhalten, dass man erst mal die Infusion stoppt – hier gibt es auch Erfahrungen aus den unterschiedlichen Studien – und dann mit etwas reduzierter Geschwindigkeit weiterführt. Da gibt es mehrere Themen, die dann in dieser SOP beschrieben werden können.

**Frau Dr. Helmbold (KBV):** Dürfte ich nachfragen? – Das heißt: Sie beobachten den Patienten. Er berichtet plötzlich von Kribbeln an den Handflächen. Dann würden Sie stoppen und gucken, ob sich das Beschwerdebild zurückbildet, und gegebenenfalls erneut starten.

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** Na ja, das ist jetzt schon ein bisschen sehr konkret. Ich glaube mal, dass wir versuchen würden, in der SOP verschiedene Reaktionen zu beschreiben, diese auch zu quantifizieren und dann für jede Reaktion einen Behandlungsweg aufzuzeigen. Ob es jetzt gerade kribbelnde Hände sind, weiß ich nicht.

Ich darf darauf verweisen: Wir haben unseren ersten Patienten 2015 behandelt. Er hatte ganz ausgeprägte vegetative Reaktionen, die dann im Nachhinein betrachtet überhaupt nichts mit der Genterapie zu tun hatten. Es war einfach nur die Aufregung. Vielleicht waren wir auch selbst sehr aufgeregt, was sich dann übertragen hat. Er hatte ausgeprägte Blutdruckspitzen, die überhaupt nichts mit der Therapie zu tun hatten; das muss man natürlich auch mit in Betracht ziehen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Für die Infusion ist also eine Komplikations-SOP notwendig. – Frau Robert, haben Sie weitere Fragen? – Nein. – Frau Helmbold, haben Sie weitere Fragen? – Gibt es andere im Gremium, die noch eine Frage stellen möchten? – Das ist nicht der Fall.

Ganz vielen Dank, Herr Klamroth. Ganz vielen Dank, Herr Miesbach. Sie haben heute wirklich lange Rede und Antwort stehen müssen; das war unheimlich hilfreich. Wir werden das auf alle Fälle alles würdigen und in unsere Stellungnahme einpflegen, je nachdem, wie die Diskussion ausfällt. Ganz vielen Dank für Ihre Zeit und dafür, dass Sie Ihr Wissen mit uns geteilt haben; ich hoffe, Sie bleiben uns gewogen.

Ich wünsche allen einen schönen Nachmittag. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 14:45 Uhr

## **Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation**

### 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Bekanntmachung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens auf den Interseiten des G-BA

1.2 Beschlussunterlagen und Tragende Gründe zum Stellungnahmeverfahren

1.3 Benehmensherstellung mit dem Paul-Ehrlich-Institut

1.4 Schreiben des Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (BFDI)

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

### 1.1 Bekanntmachung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens auf den Internetseiten des G-BA

# Bekanntmachung

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

Vom 25. Juli 2023

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 25. Juli 2023 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS-RL) einzuleiten:

- Erstfassung der Anlage IV – Genterapeutika bei Hämophilie

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

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS-RL) wird zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 27. Juli 2023 zugeleitet:

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

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

bis zum **25. August 2023**

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

E-Mail: [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile: „ATMP-QS-RL Erstfassung der Anlage IV“

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

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

Berlin, den 25. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
Arzneimittel

Besuchsadresse:  
Gutenbergstr. 13  
10587 Berlin

Ansprechpartner:  
Maximilian Buch  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
arzneimittel@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
Beh/MaB/kur

Datum:  
27. Juli 2023

### **Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS-RL)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 25. Juli 2023 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS-RL) einzuleiten:

#### **- Erstfassung der Anlage IV – Gentherapeutika bei Hämophilie**

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 136a Absatz 5 SGB V in Verbindung mit und § 92 Absatz 3a SGB V in Verbindung mit § 91 Absatz 4 Nummer 1 SGB V erhalten Sie bis zum

**25. August 2023**

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

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

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

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel**

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

**Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin**

E-Mail: mit [nutzenbewertung@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung@g-ba.de) mit Betreffzeile: „ATMP-QS-RL Erstfassung der Anlage IV“

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

—  
gez.  
i. A. Dr. Antje Behring  
Abteilungsleitung  
Abteilung Arzneimittel  
—

## 1.2 Beschlussunterlagen und Tragende Gründe zum Stellungnahmeverfahren

# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung  
eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der ATMP-QS-  
RL:

Erstfassung der Anlage IV – Gentherapeutika bei Hämophilie

Vom 25. Juli 2023

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 25. Juli 2023 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS-RL) in der Fassung vom 4. November 2021 (BAnz AT 13.06.2022 B2), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. November 2022 (BAnz AT 24.01.2023 B2) geändert worden ist, beschlossen:

- I. § 23 wird wie folgt geändert:
  1. In Nummer 3 wird der Punkt durch ein Komma ersetzt.
  2. Folgende Nummer 4 wird angefügt: „Gentherapeutika bei Hämophilie in Anlage IV.“.
- II. Der Richtlinie wird die Anlage IV nach Maßgabe der diesem Beschluss beigefügten Anlage 1 angefügt.
- III. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 25. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

# Anlage IV

der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der  
Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien  
gemäß § 136a Absatz 5 SGB V  
(ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL)

Gentherapeutika bei Hämophilie

## a. Qualitätsanforderungen

### § 1 Gegenstand

- (1) In dieser Anlage werden auf Grundlage des Allgemeinen Teils dieser Richtlinie (Abschnitt I.) Anforderungen an die Qualität bei der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) aus der Gruppe der Gentherapeutika zur Behandlung der Hämophilie festgelegt.
- (2) <sup>1</sup>Hämophilie im Sinne von Absatz 1 sind die genetisch bedingten Erkrankungen Hämophilie A und Hämophilie B (D66 und D67 nach ICD-10-GM-2023), welche mit einem X-chromosomal-rezessiven erblichen Gerinnungsdefekt aufgrund eines Mangels des Faktor VIII (Hämophilie A) oder eines Mangels des Faktors IX (Hämophilie B) einhergehen. <sup>2</sup>ATMP im Sinne von Absatz 1 aus der Gruppe der Gentherapeutika bei Hämophilie sind rekombinante Adeno-assoziierte Virusvektor-basierte Gentherapien, die eine Kopie des Gens liefern, das für den humanen Faktor VIII bzw. Faktor IX kodiert. <sup>3</sup>Der Anhang 1 enthält eine Übersicht für Codes von Diagnosen und Operationen bzw. Prozeduren.
- (3)

Position A	Position B	Position C
<i>entfällt</i>	Die Anforderungen an die Qualität bei der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) aus der Gruppe der Gentherapeutika zur Behandlung der Hämophilie können über Nachweis einer Teilnahme an der Ambulanten Spezialärztlichen Versorgung (ASV) im Leistungsgebiet „Hämophilie“ nach § 116b Abs. 1 Nr. 12 Buchstabe c) erbracht werden.	<sup>1</sup> Abweichend von § 11 Absatz 2 können die Anforderungen an die Qualität bei der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) aus der Gruppe der Gentherapeutika zur Behandlung der schweren Hämophilie über den Nachweis einer Teilnahme an der Ambulanten Spezialärztlichen Versorgung (ASV) im Leistungsgebiet „Hämophilie“ nach § 116b Abs. 1 Nr. 12 Buchstabe c) erbracht werden, soweit die Anforderungen übereinstimmen. <sup>2</sup> Hierzu stellt der Gemeinsame Bundesausschuss eine Mustercheckliste zur Verfügung.

- (4) Die Anforderungen aus dem Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG), beispielsweise der Registermeldung, bleiben unberührt.

### § 2 Anforderungen an die Erfahrung in der Behandlungseinrichtung zur Durchführung der Therapie

Eine Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, muss über Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hereditären oder erworbenen

Faktormangelzuständen und sonstigen Koagulopathien verfügen, dokumentiert durch

Position A	Position B
≥ 40	≥ 30

Patientinnen und Patienten innerhalb des letzten Kalenderjahres, das der Arzneimittelanwendung vorausgegangen ist, mit schwerer Hämophilie mit dieser Diagnose (D66, D67, D68.00, D68.01, D68.09 nach ICD-10-GM-2023 beziehungsweise der im Bezugszeitraum jeweils geltenden Fassung) oder über die Meldung der Behandlung an das Deutsche Hämophilie Register.

### § 3 Anforderungen an das ärztliche Personal zur Durchführung der Therapie

- (1) In der Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, müssen die für die Anwendung des Gentherapeutikum verantwortliche Ärztin oder der verantwortliche Arzt

Position A	Position B
und mindestens eine weitere Ärztin oder ein weiterer Arzt	<i>entfällt</i>

Fachärztinnen oder Fachärzte für Innere Medizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie oder Fachärztinnen oder Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie oder Fachärztinnen oder Fachärzte Transfusionsmedizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie sein.

- (2) <sup>1</sup>Ergänzend zu den Anforderungen nach Absatz 1 sind in der Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, die Verfügbarkeit der Fachdisziplinen Innere Medizin und Gastroenterologie zur Diagnostik und Behandlung von Lebererkrankungen sicherzustellen.

Position A	Position B
<sup>2</sup> Soweit es sich um Patientinnen und Patienten mit vorbestehenden Infektionen mit HIV handelt, ist ein Facharzt oder eine Fachärztin für Innere Medizin und Infektiologie oder ein Facharzt oder eine Fachärztin mit der Zusatzweiterbildung Infektiologie oder Immunologie hinzuzuziehen. <sup>3</sup> Die Einhaltung der Anforderungen nach Satz 2 ist durch die Dokumentation in der Patientenakte nachzuweisen.	<i>entfällt</i>

<sup>4/2</sup>Die Verfügbarkeit der Fachdisziplinen ist durch die Behandlungseinrichtung oder nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 Satz 2 i.V.m. § 3 Absatz 5 des Allgemeinen Teils durch Kooperationen zu gewährleisten. <sup>5/3</sup>Für jede kooperierende Einrichtung ist eine Ansprechpartnerin oder ein Ansprechpartner zu benennen.

Position A	Position B
<b>§ 4 Anforderungen an das weitere beteiligte Personal zur Durchführung der Therapie</b>	<i>entfällt</i>

<p><sup>1</sup>In der Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, müssen zusätzlich zum ärztlichen Personal nach § 3 mindestens zwei Personen mit abgeschlossener Weiterbildung zur Hämostaseologie Assistentin bzw. zum Hämostaseologie Assistenten tätig sein. <sup>2</sup>Einer abgeschlossenen Weiterbildung nach Satz 1 gleichgestellt ist bezogen auf Vollzeitäquivalente eine Tätigkeit von mindestens 24 Monaten in einer Behandlungseinrichtung, welche die Anforderungen nach § 2 erfüllt. <sup>3</sup>Bei Tätigkeiten in Teilzeit erfolgt eine Umrechnung der entsprechenden Berufserfahrung auf Vollzeitäquivalente.</p>	
---	--

## § 5 Anforderungen an die Indikationsstellung für die Durchführung der Therapie

- (1) <sup>1</sup>Grundsätzliche Voraussetzung für die Indikationsstellung ist die Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen des Gentherapeutikums in der Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt.

<b>Position A</b>	<b>Position B</b>
<p><sup>2</sup>Hierzu müssen folgende Anforderungen vorliegen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. das Ergebnis einer molekulargenetischen Diagnostik der Hämophilie, durchgeführt mit einem validierten Verfahren und</li> <li>2. die Ergebnisse folgender Voraussetzungen: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. einen validierten Test auf Anti-AAV5-Antikörper,</li> <li>b. die Erfassung der Ausgangswerte der Laborparameter (mindestens Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), alkalische Phosphatase (ALP), Gamma-GT (GGT) und Gesamtbilirubin) zur Beurteilung der Leberfunktion innerhalb von 3 Monaten vor der Durchführung der Therapie,</li> <li>c. die Beurteilung des Fibrosestatus innerhalb von 6 Monaten vor der Durchführung der Therapie und</li> <li>d. der Ausschluss des Vorliegens von neutralisierenden Antikörpern gegen den Blutgerinnungsfaktor</li> </ol> </li> </ol>	<p><sup>2</sup>Hierzu muss das Ergebnis einer mit einem validierten Verfahren durchgeführten molekulargenetischen Diagnostik der Hämophilie vorliegen. <sup>3</sup>Die Einhaltung der Anforderung ist durch die Dokumentation des Ergebnisses in der Patientenakte nachzuweisen. <sup>4</sup>Im Übrigen bleiben die einzuhaltenden Anforderungen der amtlichen Fachinformation unberührt.</p>

(Faktor-Inhibitoren). <sup>3</sup> Die Einhaltung der Anforderungen ist durch die Dokumentation der Ergebnisse in der Patientenakte nachzuweisen. <sup>4</sup> Im Übrigen bleiben die einzuhaltenden Anforderungen der amtlichen Fachinformation unberührt.	
--	--

- (2) <sup>1</sup>Die Entscheidung für die Therapie mit einem Gentherapeutikum muss durch Fachärztinnen oder Fachärzte, welche die Anforderungen nach § 3 Absatz 1 erfüllen, und unter Berücksichtigung der Befunde gemäß Absatz 1 erfolgen.

Position A	Position B
<sup>2</sup> Darüber hinaus müssen Fachärztinnen oder Fachärzte in die Entscheidung nach Satz 1 eingebunden werden, welche die Anforderungen nach § 3 Absatz 2 Satz 1 erfüllen.	<i>entfällt</i>

<sup>2/3</sup>Datum, eingebundene Fachärztinnen oder Fachärzte und Beratungsergebnis sind durch die Dokumentation in der Patientenakte nachzuweisen.

## § 6 Anforderungen an die Aufklärung der Patientinnen und Patienten zur Durchführung der Therapie

- (1) <sup>1</sup>Die Aufklärung der Patientinnen oder Patienten muss vor Anwendung des ATMP erfolgen. <sup>2</sup>Die Durchführung der Aufklärung ist durch die Dokumentation in der Patientenakte nachzuweisen.
- (2) Die Aufklärung soll insbesondere folgende Aspekte umfassen:
1. Mögliche verfügbare therapeutische Alternativen im Hinblick auf die Auswahl der Behandlungsoptionen, deren möglichen Nutzen und Risiken und den zeitlichen Ablauf der geplanten Untersuchungen, sowie
  2. die Aufklärung über den weiteren Ablauf der Behandlung und den Nachsorgeprozess mit einer gegebenenfalls notwendigen, engmaschigen Kontrolle.

## § 7 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation zur Durchführung der Therapie

- (1) <sup>1</sup>In der Behandlungseinrichtung, in der Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, müssen spezifische Standard Operating Procedures (SOP) für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von und den Umgang mit Komplikationen vorhanden sein. <sup>2</sup>Die SOP nach Satz 1 müssen Vorgaben zur Verfügbarkeit von Faktorkonzentraten zur Notfallbehandlung enthalten.

Position A	Position B
<sup>3</sup> Darüber hinaus müssen die SOP Vorgaben für die Einleitung einer intensivmedizinischen Behandlung der Patientinnen und Patienten und einer ggf. notwendigen Verlegung auf eine Intensivstation enthalten. <sup>4</sup> Die Sicherstellung einer	<i>entfällt</i>

intensivmedizinischen Versorgung nach Satz 3 kann nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 Satz 2 i.V.m. § 3 Absatz 5 des Allgemeinen Teils durch Kooperationen gewährleistet werden.	
--	--

- (2) <sup>1</sup>In der Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie im Sinne dieser Anlage erfolgt, muss eine spezifische SOP für die Übergänge zwischen der Behandlung mit und der Nachsorge von einer Anwendung eines Gentherapeutikums bei Hämophilie vorhanden sein, die mindestens die folgenden Punkte beinhaltet:
1. Vorgaben zur Zusammenarbeit mit den nachbehandelnden Behandlungseinrichtungen beziehungsweise Ärztinnen und Ärzten,
  2. die Verpflichtung zur Erstellung und Übermittlung eines patientenbezogenen Nachsorgeplans,
  3. Angaben, in welchen Zeiträumen eine Wiedervorstellung der Patientin bzw. des Patienten in der Behandlungseinrichtung erfolgen soll, und
  4. Angaben, welche Symptome oder Komplikationen Anlass zur unmittelbaren Vorstellung in einer zur Durchführung der Therapie mit Gentherapeutika bei Hämophilie qualifizierten Behandlungseinrichtung geben.
- (3) <sup>1</sup>Die Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, muss für eine Behandlungseinrichtung, in der die Nachsorge der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, für Rückfragen erreichbar sein, insbesondere zur Rücksprache bei Einleitung oder Anpassung einer immunsupprimierenden Therapie. <sup>2</sup>Entsprechende Vorgaben sind in der SOP nach Absatz 2 zu treffen.

## § 8 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation der Nachsorge

- (1) Die Nachsorge der Therapie mit dem Gentherapeutikum findet nach Maßgabe der folgenden Regelungen unter Berücksichtigung der SOP nach § 7 Absatz 2 statt.
- (2) <sup>1</sup>Die Nachsorge der Therapie mit dem Gentherapeutikum ist bis mindestens fünfzehn Jahre nach Durchführung der Therapie nach Maßgabe der personellen, fachlichen und strukturellen Anforderungen gemäß §§ 8 bis 10 zu gewährleisten.

Position A	Position B
<sup>2</sup> Die Nachsorge hat durch regelmäßige Einbestellung des Patienten oder der Patientin der Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt ist, zu erfolgen. <sup>3</sup> Im Übrigen bleiben die einzuhaltenden Anforderungen der amtlichen Fachinformation unberührt. <sup>4</sup> Bei jeder Vorstellung sind der jeweilige Gerinnungsfaktor sowie Laborwerte zur Überprüfung der Leberfunktion (Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und Kreatinphosphokinase (CPK)) zu bestimmen. <sup>5</sup> Darüber hinaus müssen alle sechs Monate der Gelenkstatus und alle zwölf Monate der Funktionsstatus der Leber (z.B. mittels	<i>entfällt</i>

Bildgebung) untersucht werden. <sup>6</sup> Die Ergebnisse nach Satz 4 und 5 sind durch die Dokumentation in der Patientenakte nachzuweisen.	
--	--

- (3) <sup>1</sup>Die Behandlungseinrichtung, in der die Nachsorge der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, informiert die Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und Durchführung der Therapie der jeweiligen Patientin bzw. des jeweiligen Patienten stattgefunden hat,

Position A	Position B
innerhalb von zwei Werktagen	regelmäßig und zeitnah

über die Durchführung und die Ergebnisse der Untersuchungen nach Absatz 2. <sup>2</sup>Es kann eine Rücksprache mit der Behandlungseinrichtung erfolgen, in der die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie erfolgt ist. <sup>3</sup>Zur Regelung nach Satz 1 muss eine spezifische SOP vorliegen.

- (4)

Position A	Position B
<sup>1</sup> In der Behandlungseinrichtung, in der die Nachsorge der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, müssen spezifische SOP für die Durchführung der Untersuchungen nach Absatz 2 Satz 4 und 5 vorhanden sein. <sup>2</sup> Die SOP muss insbesondere Vorgaben beinhalten zur Sicherstellung der: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Möglichkeit einer täglichen Erhebung der Faktoraktivität sowie der Laborwerte zur Überprüfung der Leberfunktion;</li> <li>b. Verfügbarkeit der Ergebnisse nach Buchstabe a innerhalb von 24 Stunden;</li> <li>c. Möglichkeit zur Interpretation von Laborwerten und der Übermittlung von Therapieempfehlungen an die Patientin bzw. den Patienten;</li> <li>d. Verfügbarkeit von Faktorkonzentraten zur Notfallbehandlung.</li> </ul>	<sup>1</sup> In der Behandlungseinrichtung, in der die Nachsorge der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, muss: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. eine werktäglichen Erhebung der Faktoraktivität sowie der Laborwerte zur Überprüfung der Leberfunktion,</li> <li>b. die Verfügbarkeit der Ergebnisse nach Buchstabe a innerhalb von 24 Stunden und</li> <li>c. die Interpretation von Laborwerten und die Übermittlung von Therapieempfehlungen an die Patientin bzw. den Patienten, möglich sein.</li> </ul>

## § 9 Anforderungen an die Erfahrung in der Behandlungseinrichtung zur Nachsorge

Eine Behandlungseinrichtung, in der die Nachsorge der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, muss über Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hereditären oder erworbenen Faktormangelzuständen und sonstigen Koagulopathien verfügen, dokumentiert durch  $\geq 10$  Patientinnen und Patienten innerhalb des letzten Kalenderjahres, das der Arzneimittelanwendung vorausgegangen ist, mit schwerer Hämophilie mit dieser Diagnose (D66, D67, D68.00, D68.01, D68.09 nach ICD-10-GM-2023 beziehungsweise der im Bezugszeitraum jeweils geltenden

Fassung) oder über die Meldung der Behandlung an das Deutsche Hämophilie Register.

## § 10 Anforderungen an das Personal in der Nachsorge

(1) <sup>1</sup>In der Behandlungseinrichtung, in der die Nachsorge der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, müssen die für die Nachsorge verantwortliche Ärztin oder der verantwortliche Arzt Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie oder Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie oder Fachärztin oder Facharzt für Transfusionsmedizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie sein.

(2)

<b>Position A</b>	<b>Position B</b>
<sup>1</sup> In der Behandlungseinrichtung, in der die Nachsorge der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, muss zusätzlich zum ärztlichen Personal nach Absatz 1 mindestens eine Person mit abgeschlossener Weiterbildung zur Hämostaseologie Assistentin bzw. zum Hämostaseologie Assistenten tätig sein. <sup>2</sup> Einer abgeschlossenen Weiterbildung nach Satz 1 gleichgestellt ist bezogen auf Vollzeitäquivalente eine Tätigkeit von mindestens 24 Monaten in einer Behandlungseinrichtung, die die Anforderungen nach § 2 erfüllt. <sup>3</sup> Bei Tätigkeiten in Teilzeit erfolgt eine Umrechnung der entsprechenden Berufserfahrung auf Vollzeitäquivalente.	<i>entfällt</i>

**b. Besondere Bestimmungen**

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

(1) Bei den die Behandlungseinrichtungen betreffenden Qualitätsanforderungen in

<b>Position A</b>	<b>Position B</b>
§ 2, § 3 Absatz 1 und Absatz 2 Satz 1 und 2, § 4 Satz 1, § 5 Absatz 1 Satz 2 und Absatz 2 Satz 1 und 2, § 6 Absatz 1 Satz 1, § 7 Absatz 1 Satz 1 bis 3 und Absatz 2 und 3	§2, § 3 Absatz 1 und Absatz 2 Satz 1, § 5 Absatz 1 Satz 2 und Absatz 2 Satz 1, § 6 Absatz 1 Satz 1 und § 7

handelt es sich um Mindestanforderungen.

(2) <sup>1</sup>Aufgrund einer Anzeige nach § 10 Absatz 3 oder Absatz 5 Satz 5 beziehungsweise einer Anzeige und einem Antrag nach § 16 Absatz 4 oder Absatz 6 des Allgemeinen Teils dieser Richtlinie hat der Leistungserbringer die für den Nachweis der Erfüllung der Mindestanforderungen erforderlichen einrichtungs- und personenbezogenen Daten gemäß § 10 Absatz 5 beziehungsweise § 16 Absatz 2 des Allgemeinen Teils dieser Richtlinie anhand des Vordrucks der Checkliste nach Anhang 2 Teil 1 zu übermitteln. <sup>2</sup>Die SOP gemäß § 7 sind stets vorzulegen. <sup>3</sup>Aufgrund einer Anzeige nach § 10 Absatz 5 Satz 5 beziehungsweise § 16 Absatz 6 des Allgemeinen Teils dieser Richtlinie ist darüber hinaus auch Anhang 3 Teil 1 vorzulegen.

(3)

<i>Folgedissens zur § 16a Absatz 2 Rahmen-Richtlinie</i>	
<b>Position A</b>	<b>Position B</b>
Abweichend von § 43 Absatz 1 Abschnitt 4 Unterabschnitt 2 Teil B MD-QK-RL beziehungsweise § 16a Absatz 2 Satz 1 können die Kontrollen oder Prüfungen nach pflichtgemäßem Ermessen der zuständigen Stelle im schriftlichen Verfahren nach Aktenlage erfolgen.	<sup>1</sup> Abweichend von § 43 Absatz 1 Abschnitt 4 Unterabschnitt 2 Teil B MD-QK-RL können die Kontrollen für zugelassene Krankenhäuser nach pflichtgemäßem Ermessen der zuständigen Stelle im schriftlichen Verfahren nach Aktenlage erfolgen. <sup>2</sup> Die Bescheinigung ist abweichend von § 11 Absatz 1 Satz 2 des Allgemeinen Teils dieser Richtlinie fünf Jahre gültig.

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

<sup>1</sup>Die Anzeige- und Nachweisverpflichtung nach § 15 i.V.m. §§ 10 und 12 des Allgemeinen Teils dieser Richtlinie besteht für Behandlungseinrichtungen, die als Hochschulambulanzen Leistungen im Rahmen der nachstationären Versorgung im

Krankenhaus erbringen. <sup>2</sup>Der Medizinische Dienst führt Kontrollen zur Einhaltung der Mindestanforderungen nach § 11 Absatz 1 durch. <sup>3</sup>§ 11 Absatz 1 findet entsprechende Anwendung mit der Maßgabe, dass der Vordruck der Checkliste nach § 13 Absatz 2 zu verwenden ist.

### **§ 13 Besondere Bestimmungen zur Einhaltung von Qualitätsanforderungen an die nachsorgende Behandlungseinrichtung**

- (1) Bei den die Behandlungseinrichtungen betreffenden Qualitätsanforderungen in § 8 bis 10 handelt es sich um Mindestanforderungen im Rahmen der Nachsorge der ATMP-Therapie.
- (2) <sup>1</sup>Mit der Anzeige nach § 16 Absatz 1 Satz 1 des Allgemeinen Teils dieser Richtlinie hat der Leistungserbringer die für den Nachweis der Erfüllung der Mindestanforderungen erforderlichen einrichtungs- und personenbezogenen Daten anhand des Vordrucks der Checkliste nach Anhang 4 Teil 1 zu übermitteln. <sup>2</sup>Die Anzeige- und Nachweisverpflichtung gegenüber der zuständigen Stelle besteht für Behandlungseinrichtungen für den nach § 8 Absatz 2 vorgesehenen Versorgungszeitraum der Nachsorge von mindestens 15 Jahren.

### **§ 14 Übergangsregelung**

<sup>1</sup>Aufgrund § 20 des Allgemeinen Teils dieser Richtlinie müssen Leistungserbringer bzw. Behandlungseinrichtungen, die bereits vor dem xx. Monat 202x [*Inkrafttreten dieser Anlage*] die Gentherapie durchgeführt oder die Versorgung in Form der Nachsorge von Patientinnen und Patienten im Zusammenhang mit der Gentherapie übernommen haben, die geforderten Nachweise gemäß § 11 Absatz 1, 12 und 13 Absatz 1 bis zum xx. Monat 202x [*6 Monate nach Inkrafttreten dieser Anlage*] erbringen. <sup>2</sup>§ 11 Absatz 2 gilt mit der Maßgabe, dass auch Nachweise gemäß Anhang 3 Teil 1 zu übermitteln sind.

**Anhang 1 Übersicht zu Kodierungen von Diagnosen sowie Operationen und Prozeduren (OPS- und ICD-10-GM) [Position B:] sowie GOP gemäß EBM**

ICD-10-GM 2023	
D66	Hereditärer Faktor-VIII-Mangel (inkl. Hämophilie A)
D67	Hereditärer Faktor-IX-Mangel (inkl. Hämophilie B)
D68.0-	Willebrand-Jürgens-Syndrom
D68.00	hereditäres Willebrand-Jürgens-Syndrom
D68.01	Erworbenes Willebrand-Jürgens-Syndrom
D68.09	Willebrand-Jürgens-Syndrom, nicht näher bezeichnet

OPS Version 2023	
[nicht besetzt]	-

Position A	Position B												
<i>entfällt</i>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Gebührenordnungsposition (GOP)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) mit Stand vom 1. Januar 2023</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30320</td> <td>Intravasale Infusionstherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec mind. 60 Minuten</td> </tr> <tr> <td>30321</td> <td>Intravasale Infusionstherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec 2h</td> </tr> <tr> <td>30322</td> <td>Intravasale Infusionstherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec 4h</td> </tr> <tr> <td>30323</td> <td>Intravasale Infusionstherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec 6h</td> </tr> </tbody> </table>	Gebührenordnungsposition (GOP)		gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) mit Stand vom 1. Januar 2023		30320	Intravasale Infusionstherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec mind. 60 Minuten	30321	Intravasale Infusionstherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec 2h	30322	Intravasale Infusionstherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec 4h	30323	Intravasale Infusionstherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec 6h
Gebührenordnungsposition (GOP)													
gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) mit Stand vom 1. Januar 2023													
30320	Intravasale Infusionstherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec mind. 60 Minuten												
30321	Intravasale Infusionstherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec 2h												
30322	Intravasale Infusionstherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec 4h												
30323	Intravasale Infusionstherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec 6h												

**Anhang 2** Checkliste für das Nachweisverfahren nach *[Position A] §§ 11 und 12 [bzw. Position B] §§ 10 und 11* zur Erfüllung von Anforderungen nach Maßgabe *[Position A] §§ 2 – 7 [bzw. Position B] §§ 2 – 6*

**Selbstauskunft des Leistungserbringers:**

Der Leistungserbringer \_\_\_\_\_ in \_\_\_\_\_

erfüllt die Mindestanforderungen zur Anwendung eines Gentherapeutikum bei Hämophilie.

Institutionskennzeichen und Standortnummer \_\_\_\_\_

oder

BSNR \_\_\_\_\_

Die Kassenärztliche Vereinigung bzw. der Medizinische Dienst ist berechtigt, die Richtigkeit der Angaben zu überprüfen.

## 2.1 Mindestanforderungen an die Erfahrung der Behandlungseinrichtung nach § 2

Die Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, verfügt über umfangreiche Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hereditären oder erworbenen Faktormangelzuständen und sonstigen Koagulopathien, dokumentiert durch:						
.1	<table border="1"> <tr> <td><b>Position A</b></td> <td><b>Position B</b></td> </tr> <tr> <td>≥ 40</td> <td>≥ 30</td> </tr> </table>	<b>Position A</b>	<b>Position B</b>	≥ 40	≥ 30	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
	<b>Position A</b>	<b>Position B</b>				
≥ 40	≥ 30					
Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie mit dieser Diagnose (D66, D67, D68.00, D68.01, D68.09 nach ICD-10-GM-2023 beziehungsweise der im Bezugszeitraum jeweils geltenden Fassung) innerhalb des letzten Kalenderjahres.		<b>oder Dokumentiert durch Meldung im Deutschen Hämophilie Register</b> <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein				
Anzahl der Patientinnen und Patienten:		_____				

### 2.1.2 Begründung, falls die Mindestanforderungen an die Erfahrung der Behandlungseinrichtung teilweise oder vollständig nicht erfüllt werden

Art der Anforderung	Begründung der Nichterfüllung	Geplanter Zeitpunkt der Erfüllung

## 2.2 Mindestanforderungen an das ärztliche Personal nach § 3

	Funktion	Titel	Name	Vorname		
.1	verantwortliche Ärztin/ verantwortlicher Arzt				Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
					<b>ODER</b>	
					Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
					<b>ODER</b>	
					Fachärztin oder Facharzt für Transfusionsmedizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein

Position A						Position B
						<i>entfällt</i>
	Funktion	Titel	Name	Vorname		
.2	weitere Ärztin/ weiterer Arzt				Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
					<b>ODER</b>	
					Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
					<b>ODER</b>	

					Fachärztin oder Facharzt für Transfusionsmedizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
--	--	--	--	--	--	---	--

.3	Die Verfügbarkeit der Fachdisziplinen Innere Medizin und Gastroenterologie zur Diagnostik und Behandlung von Lebererkrankungen ist sichergestellt.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Sicherstellung erfolgt durch Kooperationspartner <sup>1</sup>
			<input type="radio"/>

2.2.4 Begründung, falls die Mindestanforderungen an das ärztliche Personal teilweise oder vollständig nicht erfüllt werden

Art der Anforderung	Begründung der Nichterfüllung	Geplanter Zeitpunkt der Erfüllung

<b>Position A</b>						<b>Position B</b>	
						<i>entfällt</i>	
<b>2.3 Mindestanforderungen an das weitere beteiligte Personal nach § 4</b>							
	Funktion	Titel	Name	Vorname			

<sup>1</sup> Die Anforderungen nach § 2 Absatz 2 Satz 2 i.V.m. § 3 Absatz 5 des Allgemeinen Teils sind einzuhalten.

.1	weitere beteiligte Person				abgeschlossene Weiterbildung zur Hämostaseologie Assistentin bzw. zum Hämostaseologie Assistenten	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
					<b>ODER</b>			
					mindestens 24-monatige Berufserfahrung <sup>2</sup> in einer Behandlungseinrichtung, welche die Anforderungen nach § 2 erfüllt	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
.2	weitere beteiligte Person				abgeschlossene Weiterbildung zur Hämostaseologie Assistentin bzw. zum Hämostaseologie Assistenten	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
					<b>ODER</b>			
					mindestens 24-monatige Berufserfahrung <sup>3</sup> in einer Behandlungseinrichtung, welche die Anforderungen nach § 2 erfüllt	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	

2.3.3 Begründung, falls die Mindestanforderungen an das weitere beteiligte Personal teilweise oder vollständig nicht erfüllt werden

Art der Anforderung	Begründung der Nichterfüllung	Geplanter Zeitpunkt der Erfüllung

## 2.4 Mindestanforderungen an Infrastruktur und Organisation nach § 7

SOP zur Überwachung und Früherkennung von Komplikationen	
--	--

<sup>2</sup> Bezogen auf Vollzeitäquivalente.

.1	In der Behandlungseinrichtung, in der Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, sind spezifische SOP für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von und den Umgang mit Komplikationen vorhanden, welche Vorgaben zur Verfügbarkeit von Faktorkonzentraten zur Notfallbehandlung	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
	<table border="1"> <tr> <td><b>Position A</b></td> <td><b>Position B</b></td> </tr> <tr> <td>sowie Vorgaben für die Einleitung einer intensivmedizinischen Behandlung der Patientinnen und Patienten und einer ggf. notwendigen Verlegung auf eine Intensivstation</td> <td><i>entfällt</i></td> </tr> </table>		<b>Position A</b>	<b>Position B</b>
<b>Position A</b>	<b>Position B</b>			
sowie Vorgaben für die Einleitung einer intensivmedizinischen Behandlung der Patientinnen und Patienten und einer ggf. notwendigen Verlegung auf eine Intensivstation	<i>entfällt</i>			
<b>SOP für Behandlungsübergänge zwischen Durchführung der Therapie und Nachsorge</b>				
.2	In der Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie im Sinne dieser Anlage erfolgt, ist eine spezifische SOP für die Übergänge zwischen der Behandlung mit und der Nachsorge von einer Anwendung eines Gentherapeutikums bei Hämophilie vorhanden, welche die Vorgaben nach § 7 Absatz 2 und 3 erfüllt.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		

#### 2.4.3 Begründung, falls die Mindestanforderungen an Infrastruktur und Organisation teilweise oder vollständig nicht erfüllt werden

Art der Anforderung	Begründung der Nichterfüllung	Geplanter Zeitpunkt der Erfüllung

## 2.5 Unterschriften

### Zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassener oder ermächtigter Leistungserbringer

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt.

_____	_____	_____
Name	Datum	Unterschrift

### Hochschulambulanz bzw. vor- oder nachstationäre Versorgung nach § 115a SGB V

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt.

Name

Datum

Unterschrift

_____	_____
_____	_____
Ärztliche Leitung	Geschäftsführung/ Verwaltungsdirektion

**Anhang 3** Ergänzende Checkliste für das Nachweisverfahren nach *[Position A] §§ 11 und 12 [bzw. Position B] §§ 10 und 11* zur Erfüllung von Prozessanforderungen nach Maßgabe der *[Position A] §§ 2 – 7 [bzw. Position B] §§ 2 – 6*

**Selbstauskunft des Leistungserbringers:**

Der Leistungserbringer \_\_\_\_\_ in \_\_\_\_\_

erfüllt die Mindestanforderungen zur Anwendung eines Gentherapeutikum bei Hämophilie.

Institutionskennzeichen und Standortnummer \_\_\_\_\_

oder

BSNR \_\_\_\_\_

Die Kassenärztliche Vereinigung bzw. der Medizinische Dienst ist berechtigt, die Richtigkeit der Angaben zu überprüfen.

Position A		Position B
<b>3.1 Mindestanforderungen an das ärztliche Personal nach § 3 Absatz 2 Satz 2</b>		entfällt
Bei Patientinnen und Patienten mit vorbestehenden Infektionen mit HIV wurde ein Facharzt oder eine Fachärztin für Innere Medizin und Infektiologie oder ein Facharzt oder eine Fachärztin mit der Zusatzweiterbildung Infektiologie oder Immunologie hinzugezogen und in der Patientenakte dokumentiert.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	

### 3.2 Mindestanforderungen an die Indikationsstellung für die ATMP-Anwendung nach § 5

.1	Eine molekulargenetischen Diagnostik der Hämophilie liegt vor und wurde mit einem validierten Verfahren durchgeführt.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
----	---	---

Position A		Position B	
<b>.2</b>		entfällt	
Es liegen folgende Voraussetzungen vor:			
a.	validierter Test auf Anti-AAV5-Antikörper		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
b.	Erfassung der Ausgangswerte der Laborparameter zur Beurteilung der Leberfunktion gemäß Fachinformation innerhalb von 3 Monaten vor der Durchführung der Therapie		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
c.	Beurteilung des Fibrosestatus innerhalb von 6 Monaten vor der Durchführung der Therapie		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
d.	Ausschluss des Vorliegens von neutralisierenden Antikörpern gegen den Blutgerinnungsfaktor (Faktor-Inhibitoren)	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	

.3	Die Entscheidung für die Therapie mit einem Gentherapeutikum ist durch Fachärztinnen oder Fachärzte, welche die Anforderungen nach § 3 Absatz 1 Satz 1 und 2 erfüllen,	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
	<table border="1"> <tr> <td><b>Position A</b></td> <td><b>Position B</b></td> </tr> <tr> <td>sowie durch Fachärztinnen oder Fachärzte, welche die Anforderungen nach § 3 Absatz 1 Satz 1 und 2 erfüllen, erfolgt.</td> <td><i>entfällt</i></td> </tr> </table>		<b>Position A</b>	<b>Position B</b>
<b>Position A</b>	<b>Position B</b>			
sowie durch Fachärztinnen oder Fachärzte, welche die Anforderungen nach § 3 Absatz 1 Satz 1 und 2 erfüllen, erfolgt.	<i>entfällt</i>			

### 3.3 Mindestanforderungen an die Aufklärung der Patientinnen und Patienten nach § 6

	Die Aufklärung der Patientinnen oder Patienten erfolgt vor Anwendung des ATMP.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
--	--	---

### 3.4 Begründung, falls die Mindestanforderungen teilweise oder vollständig nicht erfüllt werden

Art der Anforderung	Datum der Nichterfüllung	Zeitlicher Umfang der Nichterfüllung (Uhrzeit/in Std.)	Begründung der Nichterfüllung	Geplanter Zeitpunkt der Wiedererfüllung

### 3.5 Unterschriften

#### Zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassener oder ermächtigter Leistungserbringer

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt.

_____	_____	_____
Name	Datum	Unterschrift

#### Hochschulambulanz bzw. vor- oder nachstationäre Versorgung nach § 115a SGB V

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt.

Name

Datum

Unterschrift

_____	_____
_____	_____
Ärztliche Leitung	Geschäftsführung/ Verwaltungsdirektion

**Anhang 4** Checkliste für das Nachweisverfahren nach [Position A] § 13 [bzw. Position B] § 12 zur Erfüllung von Anforderungen nach Maßgabe der [Position A] §§ 8 – 10 [bzw. Position B] §§ 7 – 9 (Nachsorge)

**Selbstauskunft des Leistungserbringers:**

Der Leistungserbringer \_\_\_\_\_ in \_\_\_\_\_

erfüllt die

**Mindestanforderungen** (Anhang 4 Teil 1)

<b>Position A</b>	<b>Position B</b>
und dokumentiert die  <input type="checkbox"/> <b>weiteren Qualitätsanforderungen</b> (Anhang 4 Teil 2)	<i>entfällt</i>

die Mindestanforderungen zur Nachsorge von Patientinnen und Patienten nach der Anwendung eines Gentherapeutikum bei Hämophilie.

Institutionskennzeichen und Standortnummer \_\_\_\_\_

oder

BSNR \_\_\_\_\_

Die Kassenärztliche Vereinigung bzw. der Medizinische Dienst ist berechtigt, die Richtigkeit der Angaben zu überprüfen.

## 1. Teil – Nachweis von Mindestanforderungen der Nachsorge

### 4.1 Mindestanforderungen an Infrastruktur und Organisation der Nachsorge nach § 8

Position A			Position B
			<i>entfällt</i>
.1	Durch organisatorische Vorkehrungen ist eine regelmäßige Einbestellung des Patienten oder der Patientin innerhalb der Intervalle gemäß Fachinformation nach der Entlassung aus der Behandlungseinrichtung, in der die Durchführung der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt ist, sichergestellt.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
.2	Durch organisatorische Vorkehrungen ist bei jeder Vorstellung eine Bestimmung der jeweilige Gerinnungsfaktor sowie Laborwerte zur Überprüfung der Leberfunktion (Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und Kreatinphosphokinase (CPK)) sichergestellt und wird in der Patientenakte dokumentiert.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
.3	Durch organisatorische Vorkehrungen ist sichergestellt, dass alle sechs Monate der Gelenkstatus und alle zwölf Monate der Funktionsstatus der Leber (z.B. mittels Bildgebung) untersucht und in der Patientenakte dokumentiert werden,	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	

Position A			Position B		
<b>SOP zum Informationsfluss der Behandlungseinrichtungen</b>					
.4	In der Behandlungseinrichtung, in der die Nachsorge der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, ist eine spezifische SOP vorhanden, welche sicherstellt, dass die Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und Durchführung der	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	.4	Durch organisatorische Vorkehrungen ist sichergestellt, dass die Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und Durchführung der Therapie der jeweiligen Patientin bzw. des jeweiligen Patienten stattgefunden hat, regelhaft und zeitnah über die Durchführung und die Ergebnisse der Untersuchungen nach § 8 Absatz 2	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein

	Therapie der jeweiligen Patientin bzw. des jeweiligen Patienten stattgefunden hat, innerhalb von zwei Werktagen über die Durchführung und die Ergebnisse der Untersuchungen nach § 8 Absatz 2 informiert wird.			informiert wird.		
<b>SOP zur Durchführung von Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge</b>						
.5	In der Behandlungseinrichtung, in der die Nachsorge der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, ist eine spezifische SOP für die Durchführung der Untersuchungen gemäß § 8 Absatz 2 Satz 3 und 4 vorhanden, welche die Vorgaben nach § 8 Absatz 4 Satz 2 erfüllt.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		.5	Durch organisatorische Vorkehrungen ist sichergestellt, dass <ol style="list-style-type: none"> <li>eine werktäglichen Erhebung der Faktoraktivität sowie der Laborwerte zur Überprüfung der Leberfunktion,</li> <li>die Verfügbarkeit der Ergebnisse nach Buchstabe a innerhalb von 24 Stunden und</li> <li>die Interpretation von Laborwerten und die Übermittlung von Therapieempfehlungen an die Patientin bzw. den Patienten möglich ist.</li> </ol>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein

#### 4.2 Mindestanforderungen an die Erfahrung der Behandlungseinrichtung zur Nachsorge nach § 9

Die Behandlungseinrichtung, in der die Nachsorge der Therapie mit dem Gentherapeutikum erfolgt, verfügt über Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hereditären oder erworbenen Faktormangelzuständen und sonstigen Koagulopathien, dokumentiert durch:		
	≥ 10 Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie mit dieser Diagnose (D66, D67, D68.00, D68.01, D68.09 nach ICD-10-GM-2023 beziehungsweise der im Bezugszeitraum jeweils geltenden Fassung) innerhalb des letzten Kalenderjahres.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
		<b>oder Dokumentiert durch Meldung im Deutschen Hämophilie Register</b> <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein

Anzahl der Patientinnen und Patienten:	_____
--	-------

### 4.3 Mindestanforderungen an das Personal in der Nachsorge nach § 10

	Funktion	Titel	Name	Vorname		
.1	verantwortliche Ärztin/ verantwortlicher Arzt				Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
					<b>ODER</b>	
					Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
					<b>ODER</b>	
					Fachärztin oder Facharzt für Transfusionsmedizin mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein

Position A						Position B	
	Funktion	Titel	Name	Vorname		<i>entfällt</i>	
.2	weitere beteiligte Person				abgeschlossene Weiterbildung zur Hämostaseologie Assistentin bzw. zum Hämostaseologie Assistenten		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
					<b>ODER</b>		

					mindestens 24-monatige Berufserfahrung <sup>3</sup> in einer Behandlungseinrichtung, welche die Anforderungen nach § 2 erfüllt	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
--	--	--	--	--	--	--------------------------	----------------------------	--

**4.4 Begründung, falls die Mindestanforderungen zur Nachsorge teilweise oder vollständig nicht erfüllt werden**

Art der Anforderung	Begründung der Nichterfüllung	Geplanter Zeitpunkt der Erfüllung

**2. Teil – Dokumentation weiterer Qualitätsanforderungen zur Nachsorge**

**4.5 Qualitätsanforderung bezüglich Rücksprache der Behandlungseinrichtung**

Es kann eine Rücksprache mit der Behandlungseinrichtung erfolgen, in der die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie erfolgt ist.	sichergestellt: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Begründung sofern nicht sichergestellt:	

<sup>3</sup> Bezogen auf Vollzeitäquivalente.

### **3. Teil – Unterschriften**

#### **Zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassener oder ermächtigter Leistungserbringer**

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt.

_____	_____	_____
Name	Datum	Unterschrift

#### **Hochschulambulanz bzw. vor- oder nachstationäre Versorgung nach § 115a SGB V**

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt.

Name

Datum

Unterschrift

\_\_\_\_\_  
Ärztliche Leitung

\_\_\_\_\_  
Geschäftsführung/  
Verwaltungsdirektion

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung  
der ATMP-QS-RL:

Erstfassung der Anlage IV – Gentherapeutika bei Hämophilie

Vom 25. Juli 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
	2.1 Allgemeines.....	2
	2.2 Zu den Regelungen im Einzelnen.....	2
<b>3.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>13</b>

## **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 weiterer ATMP ergänzt.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Juli 2023 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren über die Änderung der ATMP-QS-RL einzuleiten.

### **2.1 Allgemeines**

Der G-BA hat am 16. Juni 2022 für Gentherapien bei Hämophilie (Wirkstoffe: Valoctocogene roxaparvovec zur Behandlung der Hämophilie A und Etranacogene dezaparvovec zur Behandlung der Hämophilie B) 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) beschlossen.<sup>1</sup>

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 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 Nachweis und Kontroll-/ Prüfverfahren sowie Übergangsregelungen und Ausnahmetatbestände beinhaltet.

In § 23 wird die ATMP-Gruppe Gentherapeutika bei Hämophilie und der Verweis auf die Anlage IV neu angefügt.

---

<sup>1</sup> Einleitung eines Beratungsverfahrens: ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie – Gentherapien bei Hämophilie: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5483/> (letzter Zugriff 25.07.2023)

## Zur Anlage IV – Gentherapeutika bei Hämophilie

In den folgenden Ausführungen wird auf die Anforderungen der Anlage 2 c) Hämophilie der Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V (im Weiteren ASV-Richtlinie genannt)<sup>2</sup> sowie die Empfehlungen der Leitlinie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) zur Struktur- und Prozessqualität von Hämophilie Zentren (im Weiteren GTH-Leitlinie genannt)<sup>3</sup> Bezug genommen.

### Zu § 1 Gegenstand

Der vorliegende Beschluss enthält Vorgaben zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit der Indikation der Hämophilie A oder Hämophilie B, bei denen ATMP aus der Gruppe der Gentherapeutika angewendet werden.

Bei Gentherapeutika zur Behandlung der Hämophilie handelt es sich um gentherapeutische Arzneimittel, welche den menschlichen Gerinnungsfaktor VIII bei Hämophilie A bzw. den menschlichen Gerinnungsfaktor IX bei Hämophilie B oder entsprechend modifizierte Formen exprimieren. Dabei handelt es sich um einen nicht-replizierenden, rekombinanten Vektor auf der Basis des Adeno-assoziierten Virus Serotyp 5 (AAV5), der die cDNA des Gens einer Variante des menschlichen Gerinnungsfaktor VIII bzw. IX unter der Kontrolle eines leberspezifischen Promotors (LP1) enthält. Gemäß den in der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 und der Richtlinie 2001/83/EG des europäischen Parlaments und des Rates festgelegten Begriffsbestimmungen sind die entsprechenden Arzneimittel Gentherapeutika, welche den Arzneimitteln für neuartige Therapien zugeordnet werden.

Bei der Hämophilie handelt es sich um eine X-Chromosomal-rezessive Erbkrankheit. Bei der Hämophilie A kommt es zu einem Mangel an Faktor VIII (antihämophiles Globulin), bei der Hämophilie B zu einem Mangel an Faktor IX (Christmas-Faktor), welche zu einer Störung der Blutgerinnung führen. Es gibt milde, mittelschwere und schwere Verlaufsformen. Eine Schwere Hämophilie liegt vor, sofern die Faktor-Aktivität bei < 1 % liegt oder wenn bei einem Willebrand-Jürgens-Syndrom eine dauerhaft behandlungsbedürftige Hypokoagulabilität auftritt. Bei der schweren Form der Hämophilie kann es zu spontanen Blutungen ohne sichtbare Wunden, zu dauerhaften Einblutungen beispielsweise im Bereich der Gelenke, aber auch zu lebensbedrohlichen Auswirkungen für die Patientinnen und Patienten kommen.

Der Anwendungsbereich des Beschlusses ist bezogen auf Gentherapeutika bei Indikation der Hämophilie A oder Hämophilie B. Gemäß ICD-10-GM-2023 beinhaltet dies die Diagnosen D66 und D67.

Die Gentherapie bei Hämophilie stellt durch die einmalige Gabe eines Gentherapeutikums ein neues Therapiekonzept dar, welches sich gegenüber dem bisherigen, etablierten Therapiestandard der Substitution von Faktorpräparaten unterscheidet. Dabei ist die korrekte Indikationsstellung und Identifikation von Patientinnen und Patienten, welche für die Gentherapie in Frage kommen, ein wichtiger Faktor für den Erfolg der Therapie. 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 gefährden können.

---

<sup>2</sup> Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V – ASV-RL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/80/> (letzter Zugriff 25.07.2023)

<sup>3</sup> Leitlinie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) zur Struktur- und Prozessqualität von Hämophilie-Zentren (Eichler et. al.): <https://gth-online.org/home/leitlinie-der-gesellschaft-fuer-thrombose-und-haemostaseforschung-gth-zur-struktur-und-prozessqualitaet-von-haemophilie-zentren/> (letzter Zugriff 25.07.2023)

<b>Position A</b>	<b>Position B</b>
<i>entfällt</i>	<p>Im Rahmen der ASV-Richtlinie werden Anforderungen an das erkrankungsspezifische Versorgungsangebot der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung, insbesondere bezüglich der einbezogenen Erkrankungen, des Behandlungsumfangs, der personellen und sachlichen Anforderungen an die teilnehmenden Krankenhäuser und vertragsärztlichen Leistungserbringer sowie des Zugangs der Patientinnen und Patienten, gestellt.</p> <p>Die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Hämophilie getroffenen Anforderungen der ASV-Richtlinie entsprechen den Anforderungen dieser Richtlinie oder treffen weitergehende Regelungen. Daher wird davon ausgegangen, dass eine Behandlungseinrichtung, die gemäß ASV-Richtlinie geprüft worden ist, gleichermaßen qualifiziert ist auch die Anwendung der Gentherapeutika bei Hämophilie vorzunehmen. Von einem darüber hinausgehenden Nachweis wird daher abgesehen.</p>

Die Anforderungen aus dem Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG), beispielsweise zur Anwendung von Blutprodukten für eine sichere Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen, für eine gesicherte und sichere Versorgung der Bevölkerung mit Blutprodukten und zur Meldung an das Deutsche Hämophilie Register (DHR) bleiben unberührt.

#### Zu § 2 Anforderungen an die Erfahrung der Behandlungseinrichtung zur Durchführung der Therapie

Die Durchführung und Indikationsstellung im Zusammenhang mit einer Therapie mit einem Gentherapeutikum stellt im Vergleich zur derzeit als Standard etablierten Faktor-Substitution eine neue Art der Behandlung in der Indikation Hämophilie dar, welche ein besonderes Maß an Übung und Erfahrung in der Behandlung der Grunderkrankung voraussetzt. Für eine medizinisch adäquate Indikationsstellung ist mangels vergleichender Studiendaten die individuelle Abwägung zwischen den verfügbaren Therapiealternativen notwendig. Eine hinreichende therapeutische Erfahrung in der Behandlung der jeweiligen Indikationen ist daher unerlässlich, um, bei zum Teil vorbehandelten Patientinnen und Patienten, das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Einsatz eines Gentherapeutikum 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 Hämophilie 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.

<b>Position A</b>	<b>Position B</b>
Insofern besteht nach den Anforderungen der GTH-Leitlinie an Hämophilie-Zentren der Kategorie Hemophilia-Comprehensive Care Center (HCCC) die begründete Wahrscheinlichkeit für relevante Qualitätsvorteile und eine entsprechend	Insofern besteht nach den Anforderungen der ASV-Richtlinie zur erforderlichen Expertise des ASV-Teams die begründete Wahrscheinlichkeit und eine entsprechend hinreichende Erfahrung, sofern das Kernteam mindestens 30 Patientinnen und

hinreichende Erfahrung, sofern eine kontinuierliche Behandlung von mindestens 40 Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A und/oder Hämophilie B und/oder Von-Willebrandt-Erkrankung Typ 3 erfolgt ist. Vor diesem Hintergrund wird innerhalb der vorliegenden Richtlinie eine Behandlung von $\geq 40$ Patientinnen und Patienten	Patienten mit einer schweren Hämophilie (F VIII bzw. F IX $< 1\%$ Restaktivität) sowie Willebrand-Jürgens-Syndrom mit einer dauerhaft behandlungsbedürftigen Hypokoagulabilität mit gesicherter Diagnose behandelt hat. Vor diesem Hintergrund wird innerhalb der vorliegenden Richtlinie eine Behandlung von $\geq 30$ Patientinnen und Patienten
---	--

mit den Diagnosen schwere Hämophilie A, schwere Hämophilie B oder schweres Willebrand-Jürgens-Syndrom (D66, D67, D68.00, D68.01, D68.09 nach ICD-10-GM-2023) im letzten Kalenderjahr als Mindestanforderung für die Erfahrung der Behandlungseinrichtung, welche die Durchführung und Indikationsstellung der Therapie vornimmt, festgelegt. Eine Schwere Hämophilie liegt vor, sofern die Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Aktivität bei  $< 1\%$  liegt oder wenn bei einem Willebrand-Jürgens-Syndrom eine dauerhaft behandlungsbedürftige Hypokoagulabilität auftritt.

Der Nachweis der Behandlungsmengen kann dabei entsprechend der anhängigen Checklisten oder über den Auszug der Meldung an das Deutsche Hämophilie Register erfolgen.

### Zu § 3 Anforderungen an das ärztliche Personal zur Durchführung der Therapie

#### Zu Absatz 1

Es werden personelle und fachliche Anforderungen an die für die Behandlung mit einem Genterapeutikum bei Hämophilie verantwortliche Ärztin oder den verantwortlichen Arzt

<b>Position A</b>	<b>Position B</b>
und mindestens eine weitere Ärztin oder ein weiterer Arzt	<i>entfällt</i>

geregelt.

Da es sich bei der Hämophilie um eine hämatologische Erkrankung handelt, werden entsprechende Facharztqualifikationen gefordert. In der Weiterbildung zu Fachärztinnen und Fachärzten für Innere Medizin bzw. für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie werden z.B. weitergehende Kenntnisse zur Prävention, weiterführenden Diagnostik, Therapie und Rehabilitation der Erkrankungen des Blutes, der blutbildenden und lymphatischen Organe, des Immunsystems, der Hämostase sowie von malignen Neoplasien der internistischen Basisbehandlung von Erkrankungen des Blutes, der blutbildenden und lymphatischen Organe, des Immunsystems, der Hämostase sowie von malignen Neoplasien erworben. Des Weiteren erwerben auch Fachärztinnen und Fachärzten für Transfusionsmedizin weitergehenden Kenntnisse in der hämotherapeutischen Behandlung von Patientinnen und Patienten sowie der Erfüllung von Aufgaben in der Vorbereitung, Durchführung und Bewertung hämotherapeutischer und transplantationsmedizinischer Maßnahmen, wie z.B. die Grundlagen der Behandlung mit Blutprodukten sowie transfusionsmedizinischer Therapieverfahren, der Auswahl und medizinischen Betreuung von autologen und allogenen Blut-, Zell- und Gewebespenderinnen und -spendern, der Herstellung, Prüfung und Weiterentwicklung biologischer Arzneimittel wie allogener und autologer zellulärer und plasmatischer Blut-, Zell-, Gewebe- und Stammzellpräparate, der Beurteilung der Histokompatibilität allogener Zell-, Gewebe- und Organtransplantate sowie der Durchführung von transfusionsmedizinischen Therapieverfahren einschließlich therapeutischer Hämapheresen an Patientinnen und Patienten.

Vor diesem Hintergrund setzt die Versorgung der Patientinnen und Patienten mit Hämophilie die Facharztqualifikation der Inneren Medizin, Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Transfusionsmedizin voraus. Zur Vertiefung der entsprechenden Kenntnisse ist darüber hinaus jeweils die Zusatzweiterbildung Hämostaseologie erforderlich.

Entsprechende Qualifikation werden ebenfalls im Kernteam der ASV-Richtlinie sowie im Rahmen der Hämophilie-Zentren der Kategorie HCCC gemäß GTH-Leitlinie gefordert und stellen damit einen adäquaten Versorgungsstandard für die Behandlung mit einem Gentherapeutikum dar.

Zu Absatz 2

Die Gabe von Gentherapeutika ist bei Vorliegen einer aktiven Infektion, entweder akut oder unkontrolliert chronisch, oder bei Patientinnen und Patienten mit bekannter signifikanter Leberfibrose oder -zirrhose gemäß Fachinformation kontraindiziert. Darüber hinaus beruht die Wirksamkeit der Gentherapeutika auf einer hepatozellulären Gen-Expression. Sofern es im Rahmen von hepatotoxischen Nebenwirkungen zu einer verringerten Anzahl transduzierbarer Leberzellen oder zum Verlust transduzierter Leberzellen im Zeitverlauf kommt, kann die therapeutische Wirkung der Gentherapie beeinträchtigt werden und es gegebenenfalls zu einem Therapieversagen kommen. Daher muss zusätzlich die Verfügbarkeit der Fachdisziplin Innere Medizin und Gastroenterologie zur Diagnostik und Behandlung von Lebererkrankungen gemäß Facharztstandard sichergestellt sein.

<b>Position A</b>	<b>Position B</b>
Diese Fachdisziplin ist auch bei der Indikationsstellung einzubeziehen.	<i>entfällt</i>

<b>Position A</b>	<b>Position B</b>
Aufgrund der möglichen hepatotoxischen Wechselwirkungen eines antiretroviralen Therapieschemas zur Behandlung einer HIV-Infektion sowie eines im Rahmen der Zulassung berichteten Anstiegs von Leberenzymen und den damit verbundenen Auswirkungen auf die Faktor-Expression, sollte die vorhandene antiretrovirale Therapie vor und nach Beginn der Behandlung mit dem Gentherapeutikum sorgfältig beurteilt werden. Daher muss bei Patientinnen und Patienten mit HIV-Infektion ein Facharzt oder eine Fachärztin für Innere Medizin und Infektiologie oder ein Facharzt oder eine Fachärztin mit der Zusatzweiterbildung Infektiologie oder Immunologie hinzugezogen und dies entsprechend in der Patientenakte dokumentiert werden.	<i>entfällt</i>

Eine Fachdisziplin kann durch eine Fachabteilung oder unter Berücksichtigung der Anforderung an die Verfügbarkeit auch im Rahmen von Kooperationen nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 Satz 2 i.V.m. § 3 Absatz 5 des Allgemeinen Teils gewährleistet werden.

<b>Position A</b>	<b>Position B</b>

<p><u>Zu § 4 Anforderungen an das weitere beteiligte Personal zur Durchführung der Therapie</u></p> <p>Gemäß GTH-Leitlinie werden in Hämophilie-Zentren der Kategorie HCCC als Teil des Kernteams zwei medizinische Assistenzkräfte (entsprechend Vollzeit-Äquivalenten) mit Kenntnissen und Erfahrungen in der Betreuung von Patientinnen und Patienten mit hämophilen Gerinnungsstörungen vorgesehen. Die Hämophilie-Assistentinnen und -Assistenten oder entsprechend qualifiziertes medizinisches Assistenzpersonal dienen dabei zur Koordination der ordnungsgemäßen Durchführung der Routine-Behandlung sowie der Versorgung mit Gerinnungsfaktor-Konzentraten und nehmen somit eine wichtige unterstützende Position in der Versorgungsstruktur ein.</p> <p>Vor diesem Hintergrund müssen in der Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie mit dem Genterapeutikum erfolgt, zusätzlich zum ärztlichen Personal nach § 3 mindestens zwei Personen mit abgeschlossener Weiterbildung zur Hämostaseologie Assistentin bzw. zum Hämostaseologie Assistenten tätig sein. Da die Qualifikation für die unterstützende Aufgabe auch durch die Erfahrung im Umgang mit Patientinnen und Patienten, welche eine der routinemäßigen Faktor-Substitution erhalten und mehrfach innerhalb eines Jahres in der entsprechenden Behandlungseinrichtung vorstellig werden, erworben werden kann, ist alternativ zu der erworbenen Berufsbezeichnung bezogen auf Vollzeitäquivalente eine Tätigkeit von mindestens 24 Monaten in einer Behandlungseinrichtung, welche die Anforderungen nach § 2 erfüllt, ebenfalls sachgerecht.</p>	<p><i>entfällt</i></p>
---	------------------------

Zu § 5 Anforderungen an die Indikationsstellung für die Durchführung der Therapie

Zu Absatz 1

Für den Therapieerfolg entscheidend ist, dass geeignete Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung ihrer Anamnese und ihres Allgemeinzustandes für die Anwendung einer Genterapie bei Hämophilie ausgewählt werden. Vor diesem Hintergrund werden in § 5 Anforderungen an eine adäquate Indikationsstellung für die Anwendung eines Genterapeutikums definiert.

Neben den zulassungsrechtlichen Anforderungen der entsprechenden amtlichen Fachinformation muss darüber hinaus eine mittels eines validierten Verfahrens durchgeführte, molekulargenetische Diagnostik vorliegen, um den der Hämophilie zugrundeliegenden Gendefekt ausreichend sicher zu diagnostizieren.

<b>Position A</b>	<b>Position B</b>
<p>Darüber hinaus werden Untersuchungen vorgeschrieben, welche unabhängig von den Anforderungen der amtlichen Fachinformation den Erfolg der Therapie sicherstellen sollen. Dazu zählt zum einen eine validierte Testung auf Anti-AAV5-Antikörper, welche gegen das verabreichte Genterapeutikum wirken, sowie auf das Vorliegen von neutralisierenden Antikörpern gegen den entsprechenden Faktor VIII bzw. Faktor IX, welche gegen den exprimierten Faktor wirken. Zum anderen</p>	<p><i>entfällt</i></p>

<p>zählt dazu eine Diagnostik der Leberfunktion und des Fibrosestatus der Leber. Dies wird über die Bestimmung der Ausgangswerte bestimmter Laborparameter, mindestens Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), alkalische Phosphatase (ALP), Gamma-GT (GGT) und Gesamtbilirubin, drei Monate vor der Gabe des Gentherapiepräparats und der Beurteilung des Fibrosestatus sechs Monate vor der Gabe gewährleistet.</p>	
---	--

Zu Absatz 2

Unter Einbeziehung der Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen müssen Fachärztinnen und Fachärzte die Entscheidung zur Anwendung des Gentherapiepräparats treffen, welche die gleichen Anforderungen erfüllen, wie das verantwortliche, ärztliche Personal nach § 3 Absatz 1. Dementsprechend muss die Entscheidung für die Therapie eines Gentherapiepräparats durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin, Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Transfusionsmedizin erfolgen, welche darüber hinaus die Zusatzweiterbildung Hämostaseologie erworben haben.

<b>Position A</b>	<b>Position B</b>
<p>Aufgrund der hepatologischen Untersuchungen und der Beurteilung des Leberstatus, welche in den Anforderungen der Fachinformation hinterlegt sind und zur Indikationsstellung für das Gentherapiepräparat eine wichtige Bedeutung aufweisen, sind zusätzlich Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie zur Diagnostik und Behandlung von Lebererkrankungen in die Entscheidung über die Therapie mit einem Gentherapiepräparat einzubinden.</p>	<p><i>entfällt</i></p>

Zu § 6 Anforderung an die Aufklärung von Patientinnen und Patienten

Die Aufklärung der Patientinnen und Patienten muss vor der Anwendung der Gentherapie erfolgen und ist in der Patientenakte zu dokumentieren.

Durch den Charakter einer Einmalgabe einer Gentherapie und die Unterschiede zu den bisher verfügbaren therapeutischen Alternativen der Faktor-Substitutionstherapie, ist entsprechend über den Nutzen, die Risiken und den zeitlichen Ablauf der Therapie mit dem Gentherapiepräparat aufzuklären.

Da es im Rahmen von auftretenden Komplikationen z.B. erhöhten Leberwerten und einer damit gegebenenfalls verbundenen, aufkommenden Immunreaktion zu Untersuchungen kommen kann, die außerhalb der regelhaften Kontrollen notwendig sind, sind die Patientinnen und Patienten auch darüber aufzuklären.

Zu § 7 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation

Zu Absatz 1

Zum Monitoring und zur Behandlung von Folgekomplikation ist eine hohe eigene Erfahrung der Behandlungseinrichtung bzw. ein enger Austausch mit der Behandlungseinrichtung, in der die Therapie stattgefunden hat, nötig. Dafür sollte vorhandene Expertise von bereits zertifizierten und hoch spezialisierten Zentren genutzt werden. Vor dem Hintergrund, dass derzeit nur limitierte Erfahrungen mit dem Therapieprinzip einer Gentherapie zur Behandlung der Hämophilie vorliegen und unbekannte Nebenwirkungen und Komplikationen auftreten

können, ist es erforderlich, den Behandlungsprozess strukturiert und für etwaige Komplikationen vorbereitet zu organisieren. Dies dient der Entwicklung von Routinen, die in die bereits etablierten Versorgungsstrukturen integriert werden sollen, wie auch der Förderung der Prozessqualität durch Reaktionsweisen auf vorhersehbare Komplikationen und Herausforderungen im Behandlungsablauf. Es sind Standard Operating Procedures (SOP) zu entwickeln, welche die Erkennung und Behandlung dieser Komplikationen festlegen und dementsprechend einzuhalten sind. Diese SOP sind im Rahmen des Nachweisverfahrens stets vorzulegen.

Da das Ansprechen auf das Gentherapeutikum und die damit verbundene Genexpression verzögert eintreten kann, ist es essentiell, entsprechende Faktor-Präparate für eine Notfallbehandlung auftretender Blutungen vorrätig zu halten. Um diese Verfügbarkeit sicherzustellen sind entsprechende Maßnahmen in der SOP festzulegen.

Position A	Position B
Sollte es im Rahmen der Durchführung der Therapie zu unerwarteten, schwerwiegenden Komplikationen kommen, muss darüber hinaus in der SOP sichergestellt werden, dass diese Patientinnen und Patienten unverzüglich eine intensivmedizinische Behandlung erhalten bzw. auf eine Intensivstation verlegt werden.	<i>entfällt</i>

#### Zu Absatz 2 und 3

Der Behandlungsablauf bei einer Therapie mit Gentherapeutika bei Hämophilie macht aufgrund des Charakters einer Gentherapie und noch unbekanntem Kenntnisstand zur Dauer der Wirkung sowie ggf. auftretender Nebenwirkungen eine langfristige Nachbeobachtung erforderlich. Daher kommt der Nachsorge der Therapie eine hohe Bedeutung zu. Insbesondere vor dem Hintergrund der bislang limitierten Erkenntnisse, möglichen unbekanntem Risiken der Einmaltherapie und zur Verlaufsbeobachtung in Bezug auf die langfristige Entwicklung.

Es wird davon ausgegangen, dass die Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen, die Durchführung sowie die Nachsorge der Therapie in der Regel im ambulanten Setting und zum großen Teil in bereits in der Versorgung etablierten Hämophilie-Zentren erfolgen. Hierbei kann die Indikationsstellung und Durchführung der Therapie sowie die entsprechende Nachsorge jedoch in unterschiedlichen Behandlungseinrichtungen erfolgen.

Um einen bestmöglichen Behandlungsverlauf zu gewährleisten und zeitliche Verzögerungen und Informationsverluste zu vermeiden, sind entsprechende SOP zu erstellen, welche die Übergänge von der Behandlung zur anschließenden Nachsorge der Therapie regeln. Hierbei sind insbesondere Vorgaben zu möglicher Zusammenarbeit der Behandlungszentren bzw. Leistungserbringer zu spezifizieren.

Aufgrund der Pathogenese der Erkrankung und der gegebenenfalls auftretenden Immunreaktion kann eine zeitlich enge Abstimmung der Einrichtungen bzw. Leistungserbringer, welche die Durchführung und Indikationsstellung bzw. die Nachsorge der Therapie vorgenommen haben, hinsichtlich der Übermittlung der Befunde oder der Einleitung und Anpassung einer immunsupprimierenden Therapie von Relevanz sein. Daher muss die SOP Vorgaben zur Kommunikation der Behandlungseinrichtungen untereinander enthalten, die eine Rücksprache ermöglichen.

#### Zu § 8 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation der Nachsorge

Auch im Rahmen der Nachsorge im Anschluss an die Durchführung der Therapie in der Behandlungseinrichtung, die die Anforderungen nach den §§ 2 bis 7 erfüllt, ergeben sich für mit einem Gentherapeutikum behandelte Patientinnen und Patienten spezielle Anforderungen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass spezifische Nebenwirkungen auftreten können, welche durch eine Immunreaktion zum Versagen der Gentherapie führen können. Der in der SOP nach § 7 Absatz 2 erstellte Nachsorgeplan ist im Rahmen der Nachsorge entsprechend zu berücksichtigen.

Die Nachsorge der Therapie ist zur Langzeit-Nachbeobachtung für fünfzehn Jahre zu gewährleisten. Entsprechendes ist auch in den Auflagen zur Zulassung geregelt.

<b>Position A</b>	<b>Position B</b>
<p>Im Rahmen dieser Nachsorge sind die Patientinnen und Patienten regelmäßig einzubestellen, um die Aktivität des jeweiligen Gerinnungsfaktors sowie die Laborwerte zur Einschätzung der Leberfunktion zu bestimmen. Mindestens alle sechs Monate ist der Gelenkstatus und mindestens alle zwölf Monate der Funktionsstatus der Leber z.B. mittel Bildgebung zu untersuchen. Dies soll ein schnelles Eingreifen bei Auftreten von Nebenwirkungen ermöglichen und Aussagen zur Langzeitwirksamkeit der Gentherapie erlauben.</p> <p>Die Vorgaben zu den beschriebenen Untersuchungen müssen in einer spezifischen SOP abgebildet werden. Darüber hinaus müssen in dieser SOP Vorgaben abgebildet werden, dass Faktorkonzentrate zur Notfallbehandlung verfügbar sind sowie eine tägliche</p>	<p>Die Behandlungseinrichtung muss für die Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge gewährleisten, dass eine werktäglich</p>

Erhebung der Faktoraktivität sowie der Laborwerte zur Überprüfung der Leberfunktion möglich ist und diese Ergebnisse innerhalb von 24 Stunden verfügbar sind, um eine entsprechende Therapieempfehlung an die Patientinnen und Patienten zu übermitteln.

Anknüpfend an die Ausführungen zu § 7 Absatz 3 informiert die Behandlungseinrichtung der Nachsorge die Behandlungseinrichtung, welche die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie vorgenommen hat,

<b>Position A</b>	<b>Position B</b>
innerhalb von zwei Werktagen	regelmäßig und zeitnah

über die Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge. Die hierfür erforderliche SOP kann eine eigene SOP sein oder Bestandteil der SOP nach § 7 Absatz 2 sein.

<b>Position A</b>	<b>Position B</b>
<p>Hierbei kann eine Rücksprache mit der Behandlungseinrichtung erfolgen, welche die Indikationsstellung und die Durchführung der Therapie vorgenommen hat, um bei auftretenden Nebenwirkungen eine optimale Therapieentscheidung zu treffen.</p>	<i>entfällt</i>

#### Zu § 9 Anforderungen an die Erfahrung in der Behandlungseinrichtung zur Nachsorge

Bezüglich der Anforderungen an die Erfahrung in der Behandlungseinrichtung, welche die Nachsorge der Patientinnen und Patienten, die mit einem Gentherapeutikum behandelt wurden, übernimmt, wird auf die grundlegenden Ausführungen zu Anforderungen an die Erfahrung der Behandlungseinrichtung zur Durchführung der Therapie in § 2 verwiesen.

Auf Basis des Anforderungen der GTH-Leitlinie an Hämophilie-Zentren der Kategorie Hemophilia Treatment Center (HTC) wird eine hinreichende Erfahrung als gegeben angesehen, sofern eine kontinuierliche Behandlung von mindestens 10 Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A und/oder Hämophilie B und/oder Von-Willebrandt-Erkrankung Typ 3 erfolgt ist. Vor diesem Hintergrund wird innerhalb der vorliegenden Richtlinie eine Behandlung von  $\geq 10$  Patientinnen und Patienten mit den Diagnosen schwere Hämophilie A, schwere Hämophilie B oder schweres Willebrand-Jürgens-Syndrom (D66, D67, D68.00, D68.01, D68.09 nach ICD-10-GM-2023) im letzten Kalenderjahr als Mindestanforderung für die Erfahrung der Behandlungseinrichtung, welche die Nachsorgen der Therapie vornimmt, festgelegt. Eine Schwere Hämophilie liegt vor, sofern die Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Aktivität bei  $< 1\%$  liegt oder wenn bei einem Willebrand-Jürgens-Syndrom eine dauerhaft behandlungsbedürftige Hypokoagulabilität auftritt.

Der Nachweis der Behandlungsmengen kann dabei entsprechend der angehängten Checklisten oder über den Auszug der Meldung an das Deutsche Hämophilie Register erfolgen.

### Zu § 10 Anforderungen an das Personal in der Nachsorge

#### Zu Absatz 1

Bezüglich der personellen Anforderungen für die Nachsorge in § 10 wird auf die grundlegenden Ausführungen zum für die Therapie verantwortlichen, ärztlichen Personal in § 3 verweisen, welche ebenfalls hier zutreffend sind. Da die Kontrolle der Wirksamkeit der Gentherapie sowie die Überwachung einer aufkommenden Immunreaktion, die nach der Gabe eines Gentherapeutikums auftreten und den Therapieerfolg gefährden kann, notwendig ist, wird im Rahmen der Nachsorge der Patientinnen und Patienten mit Hämophilie die Facharztqualifikation Innere Medizin, Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Transfusionsmedizin für die verantwortliche Ärztin bzw. den verantwortlichen Arzt vorausgesetzt. Darüber hinaus ist unabhängig von der Facharztqualifikation die Zusatzweiterbildung Hämostaseologie erforderlich.

<b>Position A</b>	<b>Position B</b>
<u>Zu Absatz 2</u> Bezüglich der Anforderungen an die Assistenzkräfte für die Nachsorge in § 10 Absatz 2 wird auf die grundlegenden Ausführungen zum weiteren beteiligten Personal in § 4 verweisen, welche ebenfalls hier zutreffend sind. Auf Basis des Anforderungen der GTH-Leitlinie an Hämophilie-Zentren der Kategorie HTC wird in Behandlungsrichtungen der Nachsorge mindestens eine Assistenzkraft mit entsprechender Erfahrung benötigt.	<i>entfällt</i>

### Zu § 11 Besondere Bestimmungen zur Einhaltung von Qualitätsanforderungen für zugelassene Krankenhäuser und zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassene oder ermächtigte Leistungserbringer

In § 11 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.

Die Kontrollen und Prüfungen im Rahmen der Durchführungsbestimmungen können bei Genterapeutika zur Behandlung der Hämophilie nach pflichtgemäßem Ermessen der Kassenärztlichen Vereinigung oder des Medizinischen Dienstes im schriftlichen Verfahren nach Aktenlage erfolgen.

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

#### Zu § 12 Besondere Bestimmungen zur Einhaltung von Qualitätsanforderungen für Leistungen durch Hochschulambulanzen oder nachstationäre Versorgung nach § 115a SGB V

In § 12 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 Genterapeutika zur Behandlung der Hämophilie konkretisiert.

#### Zu § 13 Besondere Bestimmungen zur Einhaltung von Qualitätsanforderungen an die nachsorgende Behandlungseinrichtung

In § 13 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.

#### Zu § 14 Übergangsregelungen

Haben Leistungserbringer bereits vor dem Inkrafttreten dieser Richtlinie Therapien mit Genterapeutika bei Hämophilie angewendet oder Patientinnen und Patienten im Rahmen der Nachsorge dieser Genterapien behandelt, haben diese den Nachweis gemäß § 11 Absatz 2, § 12 und § 13 sechs Monate nach Inkrafttreten dieser Anlage zu erbringen.

#### Zu den Anhängen 2 bis 4

Die neu eingefügten 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).

### 3.      **Verfahrensablauf**

Der G-BA hat am 16. Juni 2022 für Gentherapien bei Hämophilie (Wirkstoffe: Valoctocogene roxaparvovec zur Behandlung der Hämophilie A und Etranacogene dezaparvovec zur Behandlung der Hämophilie B) 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) 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 der Verband der privaten Krankenversicherung, die Bundesärztekammer und der Deutsche Pflegerat beteiligt.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 25. Juli 2023 nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 in Verbindung mit 9. Kapitel § 6 Absatz 2 der VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf:**

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Plenum	16.06.2022	Beschluss über die Einleitung eines Beratungsverfahrens zur Änderung der ATMP-QS-RL
AG ATMP QS	28.07.2022 25.08.2022 29.09.2022 20.10.2022 24.11.2022 26.01.2023 23.02.2023 30.03.2023 27.04.2023 25.05.2023 29.06.2023	Beratung zur Erstfassung der Anlage IV der ATMP-QS-RL.
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juli 2023	Beratung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Erstfassung der Anlage IV der ATMP-QS-RL.

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

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

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

<b>Organisation</b>	<b>Straße</b>	<b>Ort</b>
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München

Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
--------------------------------------	-------------------	---------------

Gemäß § 91 Absatz 5a SGB V wird zudem dem Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da die Regelungen die Erhebung und Verarbeitung personenbezogener Daten voraussetzen.

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 25. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**BfDI**

Der Bundesbeauftragte  
für den Datenschutz und  
die Informationsfreiheit

POSTANSCHRIFT Der Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit  
Postfach 1468, 53004 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Arzneimittel

nutzenbewertung35a@g-ba.de

HAUSANSCHRIFT Graurheindorfer Straße 153, 53117 Bonn

FON (0228) 997799-1318

E-MAIL Referat13@bfdi.bund.de

BEARBEITET VON Herrn Lenz

INTERNET [www.bfdi.bund.de](http://www.bfdi.bund.de)

DATUM Bonn, 21.08.2023

GESCHÄFTSZ. 13-315/072#1333

**Bitte geben Sie das vorstehende Geschäftszeichen  
bei allen Antwortschreiben unbedingt an.**

BETREFF **Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie zu ATMP 's gemäß § 136a Absatz  
5 SGB V - Erstfassung der Anlage IV – Gentherapeutika bei Hämophilie**

Sehr geehrte Frau Dr. Behring,  
sehr geehrte Damen und Herren,

ich danke Ihnen für die Gelegenheit zur Stellungnahme nach § 91 Abs. 5a SGB V.

Zum Beschlussentwurf über eine Änderung der ATMP-QS-RL gebe ich aus datenschutzrechtlicher Sicht keine Stellungnahme ab.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

Lenz

Dieses Dokument wurde elektronisch versandt und ist nur im Entwurf gezeichnet.

Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Frau Dr. Antje Behring  
Postfach 12 06 06  
10596 Berlin

Per E-Mail an: [antje.behring@g-ba.de](mailto:antje.behring@g-ba.de)  
[arzneimittel@g-ba.de](mailto:arzneimittel@g-ba.de)

## Der Präsident

Ansprechpartner/in: Bettina Ziegele  
Telefon: +49 (0) 6103 77-1012  
Fax: +49 (0) 6103 77-123  
E-Mail: Bettina.Ziegele@pei.de  
De-Mail: pei@pei.de-mail.de

Unser Zeichen: KC/bzN2.06.01.16/0007#000  
3

04.12.2023

### **Benehmensherstellung 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/ATMP-QS-RL)**

#### **Hier: Anpassungen des Nachweis- und Kontroll-/Prüfverfahrens und Erfassung der Anlage IV – Genterapeutika bei Hämophilie**

**E-Mail vom: 07.11.2023 Aktenzeichen: Beh/MaB**

Sehr geehrte Frau Dr. Behring,

unter Bezugnahme auf o.g. E-Mail bestätigen wir hiermit die Herstellung des Benehmens mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zu o.g. Änderungen der ATMP-QS-RL gemäß § 136a Abs.5 SGB V auf Grundlage der mit gleicher Mail zugesandten Entwürfe zu Beschluss und Tragenden Gründen.

Das PEI nimmt den Änderungsbeschluss mit folgendem Hinweis zur Kenntnis:

In den Tragenden Gründen zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie (ATMP-QS-RL): Erfassung der Anlage IV – Genterapeutika bei Hämophilie wird in Abschnitt 2.2 zu § 1 Gegenstand der Anlage IV LP1 als leberspezifischer Promotor für beide Produkte spezifiziert. Während beide Produkte einen leberspezifischen Promotor enthalten, ist LP1 nur für Hemgenix, nicht aber für Roctavian zutreffend.



Das PEI bedankt sich für die Benennungsherstellung sowie die Möglichkeit der regelhaften Beteiligung an den Sitzungen der AG und des Unterausschusses.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. K. Cichutek