

# 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.

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

Position A	Position 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.

Position A	Position 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 Inneren 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 Kennnissen 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 Regeln 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 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 § 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