

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
die Erforderlichkeit eines Beschlusses nach § 136a Absatz 5  
SGB V (ATMP-QS):

Exagamglogene autotemcel bei  $\beta$ -Thalassämie und  
Sichelzellerkrankung

Vom 17. August 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>3</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf.....</b>	<b>3</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.

Entsprechende Regelungen werden unter anderem in der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS-RL) umgesetzt.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Beschluss stellt der G-BA die Erforderlichkeit eines Beschlusses nach § 136a Absatz 5 SGB V zu dem Wirkstoff Exagamglogene autotemcel bei  $\beta$ -Thalassämie und Sichelzellerkrankung gemäß 9. Kapitel § 5 Satz 1 bis 4 VerfO fest.

Gemäß 9. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO kann der G-BA zu dem Zeitpunkt die Beratung über die Erforderlichkeit eines Beschlusses nach § 136a Absatz 5 SGB V beginnen, zu dem ein Antrag auf Marktzulassung bzw. Indikationserweiterung einer Marktzulassung für ein ATMP bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur eingereicht worden ist.

Für den Wirkstoff Exagamglogene autotemcel ist am 24. Januar 2023 bei der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) ein Antrag auf Marktzulassung für die Anwendungsgebiete „Behandlung der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie“ und „Behandlung der Sichelzellerkrankung“ eingereicht worden<sup>1</sup>.

Die Beurteilung der Erforderlichkeit eines Beschlusses nach § 136a Absatz 5 SGB V erfolgt insbesondere auf der Grundlage der Kriterien gemäß 9. Kapitel § 3 Absatz 2 Satz 1 VerfO. Dabei wird die Entscheidung des G-BA gemäß 9. Kapitel § 3 Absatz 2 Satz 2 VerfO auf der Basis von Informationen und Hinweisen insbesondere aus dem Zulassungsverfahren des ATMP, weiteren Studien- und Registerdaten, Anfragen an den betroffenen pharmazeutischen Unternehmer oder einem Expertengesprächen (Wortprotokoll siehe Anhang) getroffen.

In den Beratungen über die Erforderlichkeit eines Beschlusses nach § 136a Absatz 5 SGB V wurde festgestellt, dass für den Erfolg der Anwendung des ATMP in den vorliegenden Anwendungsgebieten transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie und schwere Sichelzellerkrankung

---

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-23-26-january-2023\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-23-26-january-2023_en.pdf)

sowohl ausreichend Erfahrungen in der Behandlung der jeweiligen Grunderkrankung sowie zusätzlich die Erfahrung im Umgang mit autologen und allogenen Stammzelltransplantationen vorliegen muss, da die entsprechende Indikationsstellung, Vorbereitung, Durchführung und Nachsorge insbesondere im Vergleich zu geltenden Therapiestandards besonders komplex ist. Im Rahmen der Anwendung des ATMP sind weiterhin eine interdisziplinäre bzw. interprofessionelle Zusammenarbeit im besonderen Maße sowie geeignete infrastrukturelle Gegebenheiten der Behandlungszentren, insbesondere hinsichtlich der Behandlung von Akutkomplikationen sowie der Erfahrung im Umgang mit Zellpräparaten beispielsweise zur Stammzelltransplantation, erforderlich. In dieser Hinsicht wurden im Expertengespräch beispielsweise unterschiedliche ärztliche Fachdisziplinen, eine Intensivstation sowie eine Laboreinheit gemäß GMP (good manufacturing practice) als erforderliche Standards genannt. Zudem ist aufgrund des neuartigen Mechanismus der genetischen Veränderung der Stammzellen durch CRISPR/Cas9 und des somit unbekanntem, möglicherweise onkogenen, Potentials sowie der unbekanntem Persistenz des Therapieeffektes das arzneimittel- bzw. anwendungsbezogenes Risikopotenzial noch nicht ausreichend beurteilbar. Aus diesem Grund kommt insbesondere der Nachsorge eine hohe Relevanz zu, was im Expertengespräch bestätigt wurde.

Aus diesen Gründen wird ein Beschluss nach § 136a Absatz 5 SGB V für Exagamglogene autotemcel für erforderlich gehalten.

Der Unterausschusses Arzneimittel wird mit der Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die konkret festzulegenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung des ATMP beauftragt.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Erforderlichkeit eines Beschluss nach § 136a Absatz 5 SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG AMTP QS) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

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

Innerhalb der AG ATMP QS wurde am 27. April 2023 ein Expertengespräch gemäß 9. Kapitel § 4 Verfo durchgeführt.

In der AG ATMP QS am 25. Mai und 29. Juni 2023 und im Unterausschuss Arzneimittel am 25. Juli 2023 wurde über die Erforderlichkeit von Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung zu dem ATMP beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. August 2023 über die Erforderlichkeit eines Beschlusses nach § 136a Absatz 5 SGB V beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
AG ATMP QS	27. April 2023	Expertengespräch
AG ATMP QS	25. Mai 2023 29. Juni 2023	Beratung über die Erforderlichkeit eines Beschluss nach § 136a Absatz 5 SGB V
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juli 2023	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	17. August 2023	Beschlussfassung

Berlin, den 17. August 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Expertengespräch gemäß

## 9. Kapitel § 4 Verfo

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

### Exagamglogene autotemcel

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 27. April 2023

von 10:03 Uhr bis 11:13 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmender der **Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr PD Dr. Sebastian Fetscher (nicht zugeschaltet)

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie (DAG-HSZT):**

Herr Prof. Dr. Selim Corbacioglu

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ):**

Herr Prof. Dr. Andreas Kulozik (nicht zugeschaltet)

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Peter Lang

Angemeldeter Teilnehmender für die **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH):**

Herr Prof. Dr. Roland Meisel

Beginn der Anhörung: 10:03 Uhr

**Herr Buch:** Herzlich willkommen in der Runde zur Arbeitsgruppe ATMP Qualitätssicherung des Gemeinsamen Bundesausschusses! Bevor wir zu unseren regulären Tagesordnungspunkten kommen, starten wir heute die AG-Sitzung mit einer Expertenanhörung. Daher begrüße ich die eingeladenen klinischen Sachverständigen in unserer Runde. Da wir ein Wortprotokoll führen, frage ich die Anwesenheit ab, damit das notiert ist. Herr Privatdozent Dr. Fetscher für die AkdÄ ist nicht im Meeting, jedoch Herr Professor Dr. Corbacioglu für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie, wiederum nicht Herr Professor Dr. Kulozik für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, jedoch Herr Professor Dr. Lang für die DGHO und Herr Professor Dr. Meisel für die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Vielen Dank, dass Sie unserer Einladung gefolgt sind! Wir sind eine Arbeitsgruppe beim Gemeinsamen Bundesausschuss, die sich mit der Qualitätssicherung für Arzneimittel für neuartige Therapien beschäftigt.

Die Anlagen, die schon in Kraft sind, zum Beispiel zu den CAR-T-Zell-Therapien oder auch Onasemnogen-Abepravovec, sind Ihnen vielleicht schon einmal untergekommen. Diesbezüglich befinden wir uns heute in der Situation, ein Expertengespräch zum sich neu in der Zulassung befindenden ATMP Exagamglogene autotemcel in den beiden Indikationen Beta-Thalassämie und Sichelzellerkrankung durchzuführen. Deshalb müssen wir das heute separiert voneinander betrachten. Ich bitte Sie, wenn Sie zu den entsprechenden Indikationen etwas sagen, das zu markern, damit wir es im Protokoll zuordnen können. Für diese beiden Punkte befindet sich das ATMP in der Zulassung. Nun ist die Frage, die wir uns stellen, für die wir Sie eingeladen haben, die Feststellung der Notwendigkeit für qualitätssichernde Maßnahmen. Es geht nicht darum, welche qualitätssichernden Maßnahmen getroffen werden sollen, sondern eher um die Frage: Brauchen wir für dieses neue Arzneimittel Qualitätssicherung? Für uns ist es hilfreich, wenn Sie uns Auskünfte zur Indikation und vor allem zum Ablauf der Therapie der Patienten in den Anwendungsgebieten geben, damit wir einen besseren Einblick über den Patientenfluss bekommen: Wo schlägt der Patient auf, wie wird die Behandlung durchgeführt, was ist dafür notwendig, und wie ist die Nachsorge geregelt? Das sind die Fragestellungen, mit denen wir uns heute hier beschäftigen, und zwar vor dem Hintergrund – auch wenn das noch nicht zugelassen ist –, wie Sie die Veränderung dieser Parameter im Patientenfluss durch das neue ATMP einschätzen.

Zu Beginn gebe ich Ihnen die Möglichkeit, allgemein zum Erkrankungsbild dieser beiden Indikationen auszuführen. Wer möchte beginnen, zur Beta-Thalassämie und zur Sichelzellerkrankung auszuführen? – Herr Corbacioglu, bitte.

**Herr Prof. Dr. Corbacioglu (DAG-HSZT):** Beides sind Erkrankungen, die für deutsche Verhältnisse relativ neu sind. Ich kann zu meinem Hintergrund sagen: Ich bin Leiter der Kinderonkologie und Stammzelltransplantation in Regensburg. Wir haben vor über zehn Jahren angefangen, diese Kinder haploident zu transplantieren. Wir transplantieren darüber hinaus auch junge Erwachsene bei uns auf der Station. Somit haben wir in den letzten zehn Jahren einen ziemlich guten Überblick über dieses Feld der Erkrankungen bekommen. Ich glaube, wir sind uns einig, dass die Zahl der Patienten, die wir sehen, mehr oder minder exponentiell wächst. Es gibt vor allem im Bereich der Sichelzellerkrankung viele Patienten, die bei niedergelassenen Kollegen behandelt wurden und werden und jetzt zunehmend in die Zentren strömen, weil sie sehen, dass es kurative Therapieansätze gibt.

Bei den Thalassämien ist es ähnlich. Es kommen viele erwachsene Patienten, 20-, 25-jährige, die merken, dass sie auch in diesem Alter noch einem kurativen Ansatz zugeführt werden können, sprich: einer Stammzelltransplantation oder einer Gentherapie. Das ist der

Hintergrund, dass die Zahl der Patienten, die vorhanden sind, so groß ist, dass es in Deutschland keine seltene Erkrankung mehr ist und dass wir uns dieser Patienten definitiv annehmen müssen.

Wichtig ist, zu wissen, dass die konventionelle Therapie dieser Patienten in beiden Bereichen, auch wenn sie optimal durchgeführt wird, was in Deutschland aufgrund der relativ hohen Seltenheit im Vergleich zu anderen Erkrankungen der Fall ist, so ist, dass das Gesamtüberleben dieser Patienten signifikant kürzer ist als das der Durchschnittsbevölkerung. Ein nicht kurativer Therapieansatz bei der Sichelzellerkrankung in Amerika zeigt, dass die Patienten eine verkürzte Lebenserwartung von mindestens 20 Jahren haben. Hinzu kommt eine deutlich schlechtere Lebensqualität. Die Sozialisation dieser Patienten als „vollwertiges“ Mitglied der Gesellschaft ist dadurch deutlich beeinträchtigt, dass sie viele Krankheitstage haben, keine guten Jobs ausfüllen können etc. Beides sind Entitäten mit einem gewissen Unmet Need, sage ich einmal, ein Bedürfnis für gute kurative Therapieansätze. Das ist der Hintergrund, den ich jetzt präsentieren möchte. – Roland, möchtest du fortfahren?

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Meisel will ergänzen.

**Herr Prof. Dr. Meisel (GPOH):** Ich stimme allem, was Herr Corbacioglu gesagt hat, zu. Ein wichtiger Punkt ist noch, dass, selbst wenn man eine optimale, nach allen Regeln der Medizin gestaltete konventionelle supportive Therapie macht, sie neben der Tatsache, dass die Patienten trotzdem Morbidität und eine vorzeitige Mortalität haben, eine ganz massive Therapielast mit sich bringt. Das ist ein wichtiger Punkt, wenn man nachher darüber nachdenkt: Was bedeutet das, was zukünftig als neue, potenziell kurative Option zur Verfügung steht gegenüber dem aktuellen Standard of Care? Das würde den Anspruch erheben, mit einer einmaligen Behandlung zumindest die wesentlichen Krankheitssymptome und damit eine chronische Therapie zu eliminieren. Die chronische Therapie heißt für den Thalassämiepatienten: absolut lebenslang Transfusionen im Abstand von in der Regel zwei bis vier Wochen. Allein die Durchführung der Transfusionen führt dazu, dass Abwesenheit aus dem normalen Leben notwendig ist. Es muss über das gesamte Leben eine eiseneliminierende, sogenannte Chelierungstherapie durchgeführt werden, die, auch wenn sie heute oral möglich ist, gerade bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen erhebliche Compliance-Probleme mit sich bringt. Dann kommen trotz aller dieser optimierten Therapien irgendwann die Sekundärkomplikationen bei der Thalassämie über die Eisenüberladung dazu, die wiederum Therapien erfordern. Somit ist neben der Morbidität und der Mortalität die Therapiebelastung ganz erheblich. Das ist ein Punkt, warum man sagen muss, dass die aktuell verfügbaren kurativen Therapien, die allogenen Stammzelltransplantationen, die Herr Corbacioglu ansprach, im Moment die einzigen Möglichkeiten sind. Da ist das größte und grundsätzlichste Risiko, wann immer man Stammzellen eines anderen Menschen für eine Transplantation nimmt, die allogene Immunreaktion, die Reaktion von Spender gegen Patient, eine Spender-gegen-Empfänger-Erkrankung. Das große Konzept dieser autologen Gentherapie ist es, eine funktionelle Heilung anzubieten ohne das Risiko einer GvHD. Das ist für mich der Stellenwert der Erkrankung, der Stellenwert dessen, worüber wir heute sprechen.

**Herr Buch:** Vielen Dank für die Einführung und die Ausführungen auch zur Seltenheit der Erkrankung. Sie sind schon auf die Therapie eingegangen. Ich hätte zwei Fragen an Sie, zum einen, wie man das Patientenkollektiv im besten Fall beschreiben kann. Über welche Patienten reden wir, Altersspektrum etc.?

Die zweite Frage, bevor wir zur Therapie kommen, wäre der Start des Patientenflusses. Wir sind nicht bei AMNOG, wir machen keine Nutzenbewertung, sondern wir sind im Bereich Qualitätssicherung. Da wäre die Frage, wo der Patient das erste Mal in der klinischen Praxis aufschlägt, wo die Diagnose und wo die Entscheidung, welche Therapie angewendet wird,

stattfinden. Das ist der Schritt noch vor der Behandlung. – Herr Corbacioglu, Sie wollten starten.

**Herr Prof. Dr. Corbacioglu (DAG-HSZT):** Wir müssen unterscheiden zwischen Neugeborenen, die aufgrund des Neugeborenen Screenings bei der Sichelzellerkrankung recht früh erkannt werden – das ist neu, das gibt uns Head Start –, und den Patienten, die schon älter sind, aber nicht in einem hämatologischen Zentrum behandelt werden, sondern erst später durch Verwandte, Bekannte oder auch durch die Ärzte selber referiert werden. Somit sehen wir zwei Patientenströme neben den Patienten, die wir selber in den hämatologischen Zentren betreuen. Das Altersspektrum ist von 0 bis 35, 40 Jahre, die alle einer kurativen Therapie zugeführt werden müssen. Man kann über das Alter diskutieren, ob ich einen Einjährigen genterapieren oder transplantieren muss, einem kurativen Therapieansatz zuführen muss. Da gibt es bestimmte Risiken, die zu berücksichtigen sind. Am anderen Ende des Spektrums sind die Patienten, die durch ihre Grunderkrankung so vorgeschädigt sind, dass jedweder kurative Therapieansatz mit einem hohen Risiko verbunden ist. Das sind die beiden Enden, die man etwas unscharf erkennt. Dazwischen liegt eine ganze Reihe von Patienten, die self referral sind, die von sich aus kommen, weil die Erfahrung der behandelnden, zum Teil niedergelassenen Ärzte fehlt, die in OSZ-Kliniken oder in nicht-universitären pädiatrischen Einrichtungen behandelt werden. Aus diesen drei Ecken kommen die Patienten. Die Flüsse sind geografisch. Das Alter weist ein breites Spektrum auf, bis 40-Jährige und noch Ältere.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Meisel, wollen Sie etwas ergänzen?

**Herr Prof. Dr. Meisel (GPOH):** Herr Corbacioglu hatte insbesondere auf die Sichelzellpatienten und deren Erstdiagnose durch das Screening abgehoben. Das ist deswegen besonders wichtig zu berücksichtigen, weil Sichelzellpatienten sich bei durchaus unterschiedlicher Schwere der Krankheitsmanifestation erst mit einem lebensbedrohlichen Event in der Klinik vorstellen können und die Erkrankung, wenn nicht wie heute gescreent würde, quasi erst mit einer Katastrophe zur Diagnose käme. Das ist bei der Thalassämie anders. Da ist es so, dass die Patienten nach der Geburt in dem Moment, wo das adulte, reife Hämoglobin gebildet würde, kein Hämoglobin mehr bilden, anämisch und dann transfusionsabhängig werden. Das ist damit eine Diagnose, die man nicht übersehen kann. Die Patienten mit einer schweren Thalassämie würden sterben, wenn man sie nicht transfundiert. – Das zum Thema: Wann werden die Patienten manifest?

Natürlich gibt es die beiden Zuströme als Kinder, die in Deutschland leben, neu diagnostizierte Patienten, bei der Sichelzellerkrankung Screening, bei der Thalassämie durch das Eintreten des Transfusionsbedürfnisses in der Regel im ersten Lebensjahr, dann die Patienten, die durch Migration nach Deutschland kommen, im Gesundheitssystem versorgt werden, wo entweder die Diagnose bekannt ist – das ist die Regel – oder dann gestellt wird.

Bei der Frage zu den Patientenflüssen stimme ich Herrn Corbacioglu völlig zu. Die in den klinischen Studien zu diesen Präparaten, in die Herr Lang, Herr Corbacioglu und ich eingebunden sind, durchgeführten Indikationen waren die schwere Sichelzellerkrankung – das ist eine über die Häufigkeit von Komplikationen definierte besondere Krankheitsschwere bei der Sichelzellerkrankung, also bei Weitem nicht alle Sichelzellpatienten – und bei der Beta-Thalassämie die sogenannte Transfusionsabhängigkeit, definiert darüber, dass die Patienten so schwer erkrankt sind, dass sie regelmäßig Transfusionen brauchen. Wir reden nicht über alle Thalassämien, sondern über die transfusionsabhängige Beta-Thalassämie, und wir reden nicht über das komplette Spektrum aller Sichelzellerkrankten, sondern wir reden für die infrage stehende Therapie über die, die eine gewisse Krankheitsschwere aufweisen. Da man prinzipiell davon ausgehen wird, dass, wenn ein solches Medikament die Zulassung bekäme, sich die Krankheitsschweren wie die Studienkollektive einordnen, wäre es eine Subgruppe der Sichelzellpatienten. Das wäre meine Einschätzung.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Da müssen wir die finale Zulassung abwarten. – Ich sehe Fragen des Gremiums, zunächst von Herrn Rhode vom Medizinischen Dienst.

**Herr Dr. Rhode:** Herr Meisel hat es eben schon angesprochen. Es steht eine Subgruppe zur Verfügung, und es geht um die schweren Formen der Sichelzellanämie. Vielleicht können Sie Ausführungen dazu machen, was die Komplikationen sind und was die schwere Sichelzellanämie ausmacht, was die Kriterien dafür sind, dass Sie zu der Einschätzung kommen, es handelt sich um eine schwere Verlaufsform. Vielleicht können Sie noch eine Aussage dazu treffen, wenn im Neugeborenen screening die Erkrankung auffällt, wie hoch der Zeitdruck ist, bis der Säugling einer Behandlung zugeführt wird.

**Herr Buch:** Herr Corbacioglu, zur Beantwortung, bitte.

**Herr Prof. Dr. Corbacioglu (DAG-HSZT):** Das Problem bei der Sichelzellerkrankung ist, dass die genetische Erkrankung per se kein guter Prädiktor für das Auftreten von Komplikationen ist. Das ist anders als bei der Thalassämie. Wenn irgendwann der Switch von HbF auf adultes Hämoglobin erfolgt ist und es wirklich eine transfusionsabhängige Thalassämie ist, ist dieser Patient transfusionsbedürftig. Bei der Sichelzellerkrankung spielt die Genetik eine gewisse Rolle, aber die epigenetischen Phänomene dieser Patienten sind mindestens genauso wichtig. Das heißt, zwei Patienten mit der gleichen genetischen Erkrankung können einen komplett unterschiedlichen Krankheitsverlauf haben. Das heißt, ein Kind hat die erste schwere Sichelkrise im Alter von 2 Jahren, das Geschwisterkind hat bis zum 15. Lebensjahr überhaupt keine Komplikationen. Warum ist es so? Weil die Kinder beispielsweise ein unterschiedliches Inflammasom haben, dass die Reaktion des Körpers auf die Sichel dieser Zellen anders ausfällt als beim Geschwisterkind. Wenn der Nennwert der Neutrophilen höher ist, fallen die entsprechenden Symptome schwerer aus. Das Wichtige dabei ist, man kann diese Patienten, wenn man sie frühzeitig erkannt hat, wie das Herr Meisel schon erwähnt hat, für viele Jahre auf einem stabilen Niveau halten, ohne dass es in den allermeisten Fällen zu irreversiblen Schäden kommt. Ich glaube, die Irreversibilität der Schäden ist der wichtigste Punkt.

Bei der Thalassämie kann es um mehrere Jahre gehen, weil die Chelattherapie für viele Jahre sehr gut funktioniert, vor allem, wenn die Compliance entsprechend gut ist. Die ist so lange gut, solange die Kinder in einem Elternhaus behütet werden, in dem die Eltern neben dem Kind darauf achten, dass die Medikamente genommen werden. Es sind bis zum Tag der kurativen Therapie chronisch kranke Patienten.

Bei den Sichelzellpatienten sehe ich ein Problem darin, dass deren Risiko nicht einzuschätzen ist. Das heißt, diese können im frühen Alter, zum Beispiel mit sechs Monaten, zumindest primär eine funktionale Asplenie erreichen. Das heißt, die Milz funktioniert nicht, die bekapselten Erreger stellen ein Risiko für diese Kinder dar. In den Ländern, in denen die Sichelzellerkrankung nicht behandelt wird, liegt die Mortalität in den ersten fünf Jahren bei etwa 80 Prozent. Hinzu kommt die Geschichte mit den Sequestrationskrisen oder auch die aplastischen Krisen, die ad hoc in jedem Alter zum Tod dieser Kinder führen können. Aber auch da ist es so, dass durch das Neugeborenen screening die Patienten früh angebunden werden können und man die akuten Komplikationen überbrücken kann.

Was ist ein irreversibler Schaden? Wir wissen, dass Kinder bereits im fünften oder sechsten Lebensjahr an neurokognitiven Defiziten leiden. Wollen Sie, dass Ihre Kinder die schwerlichen IQ-Punkte, die wir gesammelt haben, in dieser Zeit verlieren? Natürlich nicht. Wir wollen, dass unsere Kinder die gleichen Chancen wie alle Kinder haben. Das wollen auch die Eltern von Sichelzellpatienten. Es wird schon schwierig, den Zeitpunkt of no Return festzulegen. Wir waren bis gestern noch auf einem Transplant Meeting in Paris, auf dem ich Daten von Kollegen von uns vorgestellt habe, bei denen wir eine enorme Reversibilität nach kurativem Ansatz vermeintlich irreversibler Schäden sehen können. Natürlich wollen wir die vermeiden. Wir wollen nicht, dass jemand mit einer bilateralen Hüftendoprothese den Zeitpunkt erreicht hat,

wenn er endlich genterapiert oder transplantiert wird. Wir müssen schon früher in diese Patienten hineingehen. Wir wissen, dass die chronischen Organschäden mit dem Alter zunehmen.

Wir haben also zwei Pakete, die Sichelzellkrisen, die ganz klassisch textbuchartig ablaufen, und wir haben darunter etwas anderes. Die Sichelzellerkrankung ist keine Red Cell Disease, sondern eine systemische Vaskulopathie. Denn die Patienten, die perfekt behandelt wurden, haben trotzdem eine verkürzte Lebenszeit, bedingt durch die chronischen mikrovaskulären Schäden bei Herz, Lunge und Nieren. Das ist der absolute Point of no Return, wenn wir hier zu spät kommen.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Ich sehe den Daumen von Herrn Rhode nach oben zeigen. Die Frage wurde also entsprechend beantwortet. – Herr Rascher für die BÄK.

**Herr Rascher:** Gibt es Register oder Vorstellungen, wie viele Patienten vor allem bei der Thalassämie, aber auch bei der Sichelzellanämie behandelt werden müssen? Bei Letzterer ist es etwas schwieriger, wie ich gerade gehört habe, wann man die kurative Therapie beginnt.

**Herr Buch:** Herr Meisel hat sich dazu gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Meisel (GPOH):** Im Rahmen der Arbeit der Kinderhämatologie und -onkologie und deren Qualitätssicherung gibt es für beide Erkrankungen inzwischen GPOH-Register, in dem die Patienten erfasst werden. Das geschieht im Register des GPOH-Sichelzellkonsortiums für die Sichelzellerkrankung und im Register für seltene Anämien für die Thalassämie. Da liegen Daten zur Prävalenz vor, die mit der Einschränkung zu sehen sind, dass keine Pflicht zur Teilnahme an diesen Registern besteht. Man rechnet allerdings damit, dass in Deutschland im Moment zwischen 500 und 800 Patienten mit einer transfusionsabhängigen Thalassämie leben, also einer Thalassämie, die eine solche Schwere hat, dass so regelmäßige Transfusionen erforderlich sind, dass sie grundsätzlich in dem Bereich sind, wo eine kurative Therapie quasi zur Verfügung stehen würde, wenn man sie früh genug durchführt, sodass die akkumulierten Organschäden noch nicht das Risiko zu hoch machen. Für die Sichelzellerkrankung rechnet man mit einer Prävalenz dieser Erkrankung von einigen Tausend in Deutschland. Diejenigen, die so schwere wiederholte krisenhafte Ereignisse, also diese vasookklusiven, sehr schmerzhaften Events, Milzsequestration, Thoraxsyndrome oder gar Schlaganfälle, entwickeln, machen sicher nur einen Anteil aus. Da kenne ich keine genauen Frequenzen. Ich weiß nicht, Peter, Selim, ob ihr die genauen Zahlen kennt. Es ist jedoch nur ein Anteil dieser Patienten.

**Herr Buch:** Herr Corbacioglu.

**Herr Prof. Dr. Corbacioglu (DAG-HSZT):** Was wir nicht vergessen dürfen, ist, dass in unseren Registern, die Herr Meisel aufgeführt hat, die Erwachsenen nicht erfasst sind. Es ist eine große Dunkelziffer an erwachsenen Patienten da, die unter ziemlich desolaten Bedingungen leben müssen. Die Zahl kann also durchaus verdoppelt werden, wenn wir die Möglichkeit publik machen, so jemanden kurativ zu behandeln. Es ist wichtig für das Gremium, zu wissen: Wir haben hocheffiziente, nicht genterapiebasierte Therapieoptionen für die Patienten, die keinen Geschwisterspender haben, ein extrem hohes kuratives Niveau bei sehr geringer Nebenwirkung. Wir können diesen Patienten mittlerweile ein breites Spektrum an Therapieoptionen anbieten. Für beide Entitäten liegen wir bei mindestens 5.000 bis 6.000 Patienten deutschlandweit.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Meisel, möchten Sie etwas ergänzen?

**Herr Prof. Dr. Meisel (GPOH):** Ich habe eine Detailantwort vergessen. Es wurde gefragt, wie schnell nach einem positiven Sichelzellscreening die Einleitung einer Therapie erfolgen sollte. Es gibt einen Ablauf, der im Rahmen der Implementierung des Neugeborenen Screenings

avisiert wurde: dass ein Kind mit einer positiv gescreenten Sichelzellerkrankung so schnell an einem kideronkologischen oder -hämatologischen Zentrum behandelt werden soll, dass die erforderlichen Elternschulungen – zum Beispiel: Wie taste ich eine vergrößerte Milz? Wenn eine Infektion auftritt, muss ich sofort in eine Krankenanstalt, weil in der Regel eine antibiotische Therapie intravenös erforderlich ist – im Alter von drei Monaten abgeschlossen sein sollten. Also: Bei einem gescreenten Sichelzellpatienten sollte innerhalb von drei Monaten die Grundausbildung der Familie über die Erkrankung abgeschlossen werden, aber die Manifestation der ersten Komplikation ist oft später. – Das ist die Antwort auf die Frage, die von meiner Seite noch ausstand.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Rascher, Sie hatten noch etwas?

**Herr Rascher:** Ich habe eine Rückfrage. Wie würde man die Indikation stellen, wenn der wahrscheinlich zur Verfügung stehende Wirkstoff oder die Gentherapie möglich ist? Ist es richtig, dass bei der Thalassämie die Transfusionsabhängigkeit die Indikation wäre und bei der Sichelzellanämie die erste oder zweite vasoookklusive Krise? Oder ist das zu einfach gedacht?

**Herr Buch:** Herr Meisel, Sie starten.

**Herr Prof. Dr. Meisel (GPOH):** Für die Thalassämie ist es relativ einfach. Man kann die Anzahl der Transfusionen zählen. Jeder, der im regelmäßigem Abstand, im Schnitt alle zwei bis vier Wochen, Transfusionen braucht, akkumuliert so viel Eisen, dass eine Indikation für eine kurative Therapie da ist.

Zur Sichelzellerkrankung. Am Ende reden wir über eine Substanz, die im Moment in der Zulassung ist. Es wird kritisch darauf ankommen, was in einem potenziellen Label steht. Ohne vertrauliche Details aus den Studienprotokollen zu veröffentlichen, kann ich sagen: Es ist so, dass für die infrage stehende Behandlung eine Häufigkeit von schwerwiegenden Ereignissen, mehrfach pro Jahr über mehrere Jahre, Einschlusskriterium war, um mit diesem Medikament in den Studien behandelt zu werden. – Das vielleicht als Umschreibung dessen, was man erwarten kann. Es ist die Häufigkeit von schweren Krisen, die eine Krankenhausbehandlung erforderlich gemacht haben.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Corbacioglu, ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Corbacioglu (DAG-HSZT):** Es ist schwer festzumachen. In den Einschlusskriterien der Studien sind die schleichenden Erkrankungen, die selten sichtbar sind, nicht enthalten. Patienten mit einer Nephropathie entwickeln mit acht Jahren eine Enuresis. Sie pinkeln nachts wieder ins Bett. Das kann das erste sichelassozierte Symptom sein, der Beginn einer Sichelneuropathie. Die Facetten dieser Erkrankung sind breit, sodass man, was die kurativen Ansätze betrifft – ich spreche nicht von der Gentherapie –, individuell vorgehen muss. Es gibt Patienten, die nur Schmerzkrisen haben, es gibt solche, die zum gleichen Zeitpunkt bereits Organschäden haben. Es ist schwierig, für die Proof of Principle, wie es Herr Meisel eben angewendet hat, Ein- und Ausschlusskriterien einer Studie individuell umzusetzen. Man würde wirklich diesen Patienten einen Topf überstülpen, in gewissen Bereichen durchaus Unrecht tun.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Lang wollte ergänzen.

**Herr Prof. Dr. Lang (DGHO):** Bei der Thalassämie gilt meines Erachtens als Indikation eine längerfristige Transfusionsabhängigkeit. „Längerfristig“ bedeutet ein Jahr oder mehr.

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

**Herr Dr. Rhode:** Meine Frage bezieht sich auf das Medikament an sich, und zwar zu beiden Indikationen. Wenn ich das richtig verstanden habe, als ich mich mit dem Medikament auseinandergesetzt habe, ist es das erste Gentherapeutikum, das das Genom selber verändert

und den Prozess der Herstellung von HbF wieder ermöglicht. Sind spezifische Risiken dadurch zu erwarten, dass von HbA auf HbF umgestellt wird, dass mehr HbF zur Verfügung steht?

Zum Zweiten: Welche Risiken sehen Sie selber in der Anwendung dieses Gentherapeutikums mit dem doch sehr neuen Ansatz? Denn bis jetzt hatten wir es mit den Vektoren eher so, dass es nicht zu einer Veränderung des Genoms gekommen ist.

**Herr Buch:** Herr Corbacioglu.

**Herr Prof. Dr. Corbacioglu (DAG-HSZT):** Was passiert? Das ist ein Gentherapeutikum auf einer CRISPR/Cas-basierten Insertionsdeletion. Es wird quasi der Block aufgehoben, damit das fetale Hämoglobin wieder produziert wird. Natürlich ist fetales Hämoglobin nicht adultes Hämoglobin. Das muss man wissen. Fetales Hämoglobin hat eine deutlich höhere Affinität zu Sauerstoff. Es gibt Menschen, die auf natürliche Weise diese Mutation erworben haben, von denen man weiß, dass sie ein gutes Leben haben. Dennoch wissen wir nicht, inwieweit die gentherapeutische Veränderung bei diesen Patienten mit hohem HbF langfristige Konsequenzen haben könnte. Wenn sie sich zum Beispiel in großen Höhen aufhalten wollen, kann die Sauerstoffabgabe zum Beispiel im ZNS durchaus kritisch sein, da das HbF das nicht so gut abgibt wie adultes Hämoglobin. Das ist die Funktionalität. Im allgemeinen Leben werden wir einen Track Record bei einer Thalassämie-Patientin haben. Wir in Regensburg waren die Ersten, die diese Frau behandelt haben. Sie führt nach drei Jahren ein ganz normales Leben ohne jegliche Probleme. Zum anderen ist es eine Genmanipulation. Wir haben schon einige Beispiele gesehen, wo gentherapeutisch bedingte Veränderungen aufgetreten sind, bei Bluebird Bio, aber kürzlich auch bei einer anderen Firma, die keine Doppelstrangbrüche verursachen wollte, sondern einen Einzelstrangbruch, der durch die zelleigenen Reparaturmechanismen zur Doppelstrangkorrektur führt. Das ist eine elegante, weiter fortgeschrittene Art der Gentherapie. Hier hat sich gezeigt, dass bereits beim ersten Patienten eine aplastische Anämie aufgetreten ist, sodass dieses Programm eingestellt wurde.

Wir müssen diese Patienten – das ist unsere Aufgabe – sehr sorgfältig nachsorgen und beobachten, um zu sehen, inwieweit die Genmanipulationen, die zu unerwünschten genetischen Veränderungen führen, klinische Relevanz erreichen. Das ist das Allerwichtigste. Sonst kann man prädictiv zu diesen Therapien momentan ad hoc nichts sagen. Sie wirken sicher, aber es gibt bisher zu wenige Patienten und zu kurzes Follow-up.

**Herr Buch:** Herr Meisel.

**Herr Prof. Dr. Meisel (GPOH):** Ich wollte nur kurz klarstellen, dass bei den Genadditionstherapien, die im Moment nicht mehr retro- sondern lentiviral erfolgen – es gab mit dem Zynteglo vor einiger Zeit eine Substanz, die in Europa zugelassen war, die verfügbar war und für die es ein G-BA-Verfahren gab –, Genveränderungen vorgenommen werden. Die Insertion eines Retrovirus muss man eine Genveränderung nennen, weil durch die Insertion Dysregulation von Genen stattfinden kann, wie das demonstriert wurde. Für die lentivirale Integration ist für die Sichelzellerkrankung inzwischen ein Fall beschrieben, wo es zu einer Leukämie gekommen ist. Insofern ist es keine neue Qualität, dass erstmals in hämatopoetischen Stammzellen genverändert wird, sondern es ist ein neues Verfahren, in welcher Art das gemacht wird. Der Anspruch dieses Verfahrens der präzisen Genomeditierung mit der Genschere, also das Genom genau an einer bestimmten Stelle zu verändern gegenüber der zwar an gewissen Stellen präferenziellen, aber ein bisschen zufälligen lentiviralen Insertion, ist natürlich die Hoffnung, das ist das Konzept, das die Therapie sicherer macht. Ich stimme Herrn Corbacioglu völlig zu, dass man nur durch langfristige Beobachtung dieser Patienten wird erkennen können, ob das tatsächlich ohne durch die Methode bedingte onkogene Risiken abläuft.

Ein zweiter Punkt ist extrem wichtig. Nach aktuellem Stand werden diese Patienten eine relativ normale autologe Stammzelltransplantation mit einer myeloablativen Chemotherapie bekommen. Wir wissen aus kürzlich publizierten und zum Beispiel von mir kommentierten Daten in einem hochrangigen Journal, dass die Durchführung einer Hochdosistherapie bei diesen Patienten mit einer erhöhten Rate von Sekundärmalignomen verbunden sein kann, ganz ohne Genmanipulation. Wenn man bei Sichelzellpatienten allogene transplantiert, haben die ein höheres Risiko, sekundäre Malignome zu entwickeln. Somit würde sich das völlig unbekanntes Risiko, das mit dem Gentherapieverfahren verbunden ist, auf ein bekanntes Risiko addieren, wenn man diesen Patienten eine hochdosierte Chemotherapie gibt.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Lang, bitte.

**Herr Prof. Dr. Lang (DGHO):** Ich stimme meinen Vorrednern völlig zu. Zur Thalassämie und auch zur Sichelzellanämie darf ich noch ergänzen. Die CRISPR/Cas-Technologie gilt im Prinzip als wesentlich sicherer als eine lenti- oder retrovirale Sache. Das Besondere bei der jetzt durchgeführten Studie ist, dass nichts eingebracht wird, sondern nur etwas herausgeschnitten wird. Wir haben in der Zwischenzeit acht Patienten behandelt. Die Nachbeobachtungszeit reicht nicht aus, aber bislang sind keinerlei Probleme aufgetreten.

**Herr Buch:** Vielen Dank für die Einordnung. – Frau Holtkamp von der Patientenvertretung, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Sehen Sie bestimmte Implikationen in diesem Zusammenhang für die Nachsorge? Wie sollte diese sinnvollerweise gestaltet sein?

**Herr Buch:** Herr Meisel, bitte.

**Herr Prof. Dr. Meisel (GPOH):** Zum einen gibt es gut etablierte Konzepte für die Nachsorge nach einer autologen Stammzelltransplantation. Das stellt das dar: eine Stammzelltransplantation unter Verwendung patienteneigener Zellen. Die Nachsorge, die zum Beispiel auch längerfristig, über viele Jahre, eine minimal jährliche Vorstellung in dem Transplantationszentrum vorsieht, würde auch hier greifen. Sie muss durch eine krankheitsspezifische Nachsorge ergänzt werden, weil die Patienten trotz dieser potenziell neuen Therapien alle Schäden, die sie durch diese Erkrankung bis zum Zeitpunkt der Therapie erlitten haben, weiter manifestieren können. Diese Nachsorge ist aber für die Patienten, unabhängig davon, ob sie noch kurativen Therapien zugeführt werden oder konventionell therapiert werden, absolut Standard. Eine Nachsorge ist also erforderlich. Sie würde aus meiner Sicht den Aspekten der Nachsorge nach einer autologen Stammzelltransplantation – Routine – und der Betreuung bei einer Hämoglobinopathie – auch Routine –, wo es Standards gibt, entsprechen.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Ergänzend, Herr Corbacioglu.

**Herr Prof. Dr. Corbacioglu (DAG-HSZT):** Ich würde hinzufügen, dass wir uns anders als bei einer normalen autologen Transplantation zusätzlich das Knochenmark sehr genau anschauen müssen, ob sich in irgendeiner Weise frühzeitig durch die Genomeditierung bedingte myeloische, myeloblastische Veränderungen zeigen, um dort frühzeitig gegebenenfalls eingreifen zu können. Ich glaube, das ist etwas, was hier hinzukommen muss, und das über mindestens fünf bis acht Jahre, um die größten Risiken auszuschließen.

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

**Herr Prof. Dr. Lang (DGHO):** Das wäre auch mein Vorschlag. Ich würde persönlich vorschlagen, jährliche Knochenmarkpunktionen durchzuführen, bis zehn Jahre nach Transplantation.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Wo sehen Sie die Nachsorge, am Zentrum angebunden, oder kann das auch in der Peripherie, in der Ambulanz erfolgen?

**Herr Prof. Dr. Corbacioglu (DAG-HSZT):** Ich denke, das muss wirklich an dem Zentrum erfolgen, an dem diese Patienten behandelt wurden. Denn die Therapien sind so speziell, dass man damit ein normales Klinikum oder auch die Praxis, in der diese Patienten gesehen werden, wahrscheinlich überfordern würde. In einem Nachsorgezentrum, in die Nachsorge ganz regulär in Kombination mit anderen Transplantationen einfließt, ist es kein Extraaufwand. Man muss nur die Partikularitäten dieser Therapie berücksichtigen. Ich denke, die Patienten können einer optimalen Nachsorge zugeführt werden.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Ich sehe die beiden anderen Sachverständigen nicken. – Herr Sievers vom GKV-Spitzenverband, bitte.

**Herr Sievers:** Vielen Dank. – Der Begriff „Zentrum“ ist hier schon häufiger gefallen. Vielleicht können Sie erläutern, von welchen Zentren wir hier sprechen. Was müssen diese Zentren erfüllen, um eine Behandlung mit diesem Wirkstoff durchführen zu können? Wird eine Behandlung auch im ambulanten Bereich gesehen, oder handelt es sich um ein rein stationär anzuwendendes ATMP?

**Herr Buch:** Herr Meisel, bitte.

**Herr Prof. Dr. Meisel (GPOH):** Die eigentliche Durchführung der Behandlung, das heißt die Durchführung einer myeloablativen Chemotherapie, die Infusion dieses Medikaments und die Betreuung, bis die Stammzellen angewachsen sind und eine ausreichende Blutproduktion sicherstellen, ist aus unserer Sicht ausschließlich stationär durchzuführen. Die Vorbereitung der Therapie und die zusätzlich erforderliche Gewinnung der Stammzellen, die Leukapherese zur Gewinnung der Stammzellen, würde ebenfalls stationär stattfinden. Dazwischen sind Schritte in einer Ambulanz des Behandlungszentrums erforderlich, um zum Beispiel den Patienten für die Apherese zu qualifizieren.

Zum Zentrumsbegriff. Wesentliche Qualifikationskriterien für ein Zentrum, das diese Therapien in Zukunft durchführen wollte, sind natürlich Erfahrung in der Durchführung autologer Stammzelltransplantationen, Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämoglobinopathien. Ich denke, es wäre auch sinnvoll, dass Erfahrung in der Durchführung von allogenen Stammzelltransplantationen in diesem Patientenkollektiv sinnvoll wäre, weil das dazu führen würde, dass die Zentren am Ende das Führen eines Patienten mit den typischen Komorbiditäten und Risiken durch eine Phase der Hochdosischemotherapie und der hämatopoetischen Aplasie sicher machen würden. Der letzte Punkt ist meine persönliche Meinung. Die mag dadurch beeinflusst sein, dass wir genau wie die Kollegen selbst ein Zentrum für allogene Stammzelltransplantationen sind und diese Patienten natürlich auch allogene transplantieren. Aber ich halte es auch fachlich für geboten.

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

**Herr Prof. Dr. Lang (DGHO):** Ich möchte ergänzen. Das Zentrum muss Erfahrung in der Stammzellgewinnung haben – das hattest du schon angesprochen, Roland –, also in der Durchführung von Apheresen, von Leukapheresen, und in der Durchführung der Mobilisierung von Stammzellen zur Stammzellgewinnung. Es muss ein entsprechend ausgerüstetes Labor haben, in dem eine Kryokonservierung von Stammzellen durchgeführt werden kann, letztendlich also eine GMP-Einheit, die sich auf die Kryokonservierung, die Manipulation von peripherischen Stammzellen versteht.

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

**Herr Prof. Dr. Corbacioglu (DAG-HSZT):** Ergänzend zu Herrn Meisels Vorschlag für die allogene Transplantation ist natürlich auch eine Argumentation, dass wir durch die Möglichkeit der

Therapieoptionen Genterapie und allogene Transplantation diesen Patienten an einem Standort, an einem Zentrum jede Therapiemöglichkeit anbieten können. Diese Bündelung erlaubt uns, die kurativen Ansätze optimal an die Patienten anzubinden.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Ich habe gesehen, dass Herr Meisel der Kryokonservierung mittels erhobenen Daumen zugestimmt hat. – Herr Sievers, ist die Frage beantwortet? Oder haben Sie noch eine Rückfrage?

**Herr Sievers:** Ich hätte eine Rückfrage zum Zentrum, welche Qualifikationen Fachärzte erfüllen müssen. Sind neben Hämatonkologen weitere Facharztgruppen bei der Durchführung, aber auch bei der Indikationsstellung zu fordern? Was ist für Sie eine ausreichende Erfahrung im Bereich der autologen Stammzelltransplantation?

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Meisel, bitte.

**Herr Prof. Dr. Meisel (GPOH):** Wir sind jetzt schon im Bereich der Ausgestaltung einer möglichen Anlage zu der QS-Richtlinie ATMP. Die eigentliche Durchführung der autologen Stammzelltransplantation bei diesen Erkrankungen – wir haben mittlerweile eine Handvoll Patienten mit diesem Medikament behandelt – erfordert aus meiner Sicht – ich war an verschiedenen G-BA-Verfahren für die CAR-T-Zellen beteiligt – eine Verfügbarkeit von Fachdisziplinen vor Ort. Im Gegensatz zu einer CAR-T-Zell-Therapie, wo es substanzspezifische Akutkomplikationen gibt, die wir kennen, sind die zu erwartenden Nebenwirkungen der autologen Stammzelltransplantation nicht substanztypisch, sondern im Prinzip dieselben, als wenn man eine autologe oder allogene Transplantation ohne dieses Prüfmedikament macht. Insofern denke ich schon, die Verfügbarkeit von Fachdisziplinen zur Betreuung möglicher Komplikationen ist erforderlich. Aber sie hat in diesem Fall keine Notfalldringlichkeit.

Die Indikationsstellung – das ist auch heute geübt so – erfolgt dadurch, dass am Ende die betreuenden primären Hämatologen oder Kinderhämatologen mit dem Transplantationszentrum gemeinsam eine Indikation beschließen. Es gibt keine Zusatzfacharztqualifikationen für die Stammzelltransplantation, sondern alle Stammzelltransplanteure sind in aller Regel – ich kenne keine anderen – entweder Erwachsenen- oder Kinderhämatologen, sodass für die Indikationsstellung im Gegensatz zu anderen Erkrankungen aus meiner Sicht die fachliche Interdisziplinarität nicht erforderlich ist, aber eine gemeinsame Entscheidung mit dem Patienten eines primär betreuenden Hämatologen oder einer primär betreuenden Hämatologin und des Transplantationszentrums. So würde ich das einordnen.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Sie haben recht, wir wollen nichts ausgestalten. Wir müssen einschätzen, ob in einem besonderen Maße eine sektorübergreifende oder interdisziplinäre Zusammenarbeit als Kriterium für eine Anlage erforderlich ist.

**Herr Prof. Dr. Meisel (GPOH):** Klar. Wie gesagt, ich habe relativ viel Erfahrung aus den G-BA-Verfahren für die CAR-T-Zellen, wo wir viel diskutiert haben und eine sehr gute Entwicklung mit dem G-BA als Fachgruppe genommen haben. Da die beiden beteiligten Player sowohl Hämatologen als auch Transplanteure sind, steht bei der Indikationsstellung eine Interdisziplinarität nicht so an. Wenn ich ein Lymphom habe, brauche ich einen Strahlentherapeuten oder einen Pathologen. Das brauche ich bei dieser Erkrankung so nicht. Das ist meine persönliche Einschätzung.

**Herr Buch:** Vielen Dank. Das haben wir so mitgenommen. – Herr Rascher.

**Herr Rascher:** Braucht man die Intensivstation? Wir brauchen auf jeden Fall ein zellbiologisches Labor für die Stammzellgewinnung und eine GMP-Einheit. Gibt es noch andere Disziplinen, die wir brauchen?

**Herr Prof. Dr. Meisel (GPOH):** Eine Intensivstation braucht man als *Conditio sine qua non*, wenn man Stammzellen transplantiert, für myeloablative Therapie. Ich frage mich auch aus der Erfahrung mit CAR-T-Zellen, ob man eine langen Listung von Fachdisziplinen mit kurzfristiger Rufbereitschaft braucht. Das würde ich eher nicht so sehen. Die Intensivstation ist *Conditio sine qua non*.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Corbacioglu, ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Corbacioglu (DAG-HSZT):** Dem stimme ich zu. Die übermäßige Bereitschaft von Fachärzten ist nicht notwendig. Im Prinzip reicht die Voraussetzung des G-BA-Beschlusses für ein onkologisches Zentrum mit Transplantation. Dann sind wir wirklich gut ausgestattet.

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

**Herr Prof. Dr. Lang (DGHO):** Man braucht genau in dem Maße eine Intensivstation, wie man sie auch für eine Standard-autologe-Transplantation benötigen würde. Die genmanipulierten Stammzellen verursachen nach meiner Erfahrung keine zusätzlichen intensivpflichtigen Probleme.

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

**Herr Dr. Rhode:** Danke, Herr Buch. – Ich habe zwei Themenkomplexe. Können Sie etwas zur Inzidenz und Prävalenz von den Thalassämien und den Sichelzellanämien sagen? Welche Subgruppe wird bei Ihnen am Zentrum behandelt, und wie groß ist ungefähr diese Subgruppe, damit man in etwa einschätzen kann, wie viel Erfahrung dabei tatsächlich nötig ist?

Meine zweite Frage haben Sie schon ein Stück weit beantwortet. Gibt es über die Transplantationsrisiken hinaus weitere bestehende Risiken, die sich durch das Gentherapeutikum an sich ergeben, die man bei der Anwendung des Gentherapeutikums beachten muss?

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Corbacioglu hat sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Corbacioglu (DAG-HSZT):** Mit den Inzidenzen an unserem Zentrum ist es so, dass wir dadurch, dass wir bei uns Kinder und Erwachsene behandeln, momentan 70 Patienten auf unserer Transplantationsliste führen, die demnächst transplantiert werden müssen. Das Verhältnis Sichelzellerkrankung zu Thalassämie ist ungefähr 2 : 1. Es ist eine Erkrankungsgruppe, die in größeren Zentren durchaus recht häufig in Erscheinung treten wird. Die gentherapiespezifischen Risiken haben wir vorhin kurz angesprochen. Die Genommanipulation muss sehr genau beobachtet werden – wir müssen schauen, ob es zu myelodysplastischen Veränderungen im Genom kommt – und die Longevity der Genomeditierung. Das heißt: Ist das editierte Produkt wirklich über einen längeren Zeitraum präsent, oder wird es von den kranken Zellen verdrängt? Denn wir wissen auch, dass die Geneditierung nur einen kleinen Teil der Zellen erfasst. Wir haben etwa 30 bis 40 Prozent der Zellen, die editiert werden konnten. Der Rest ist uneditiert und ist im Knochenmark noch vorhanden. Man kann sich vorstellen, dass die editierten Zellen irgendwann doch von den nicht editierten verdrängt werden. Das sind die zwei längerfristigen geneditierungsspezifischen Nebenwirkungen oder Spätfolgen, die man sich vorstellen könnte.

**Herr Buch:** Herr Meisel, ergänzend, bitte.

**Herr Prof. Dr. Meisel (GPOH):** Ich stimme dem völlig zu. Sie fragten nach Zahlen aus der Erfahrung, die vielleicht erforderlich sein könnten. In der Kinderhämatologie und -onkologie ist die Zahl durchgeführter Transplantationen in einer ganz anderen Größenordnung als in der Erwachsenenhämatologie. Grundsätzlich ist als Qualifikationsanforderung Erfahrung in der autologen Transplantation unabdingbar, Erfahrung in der Durchführung der Betreuung dieser Patienten und auch Erfahrung – das wäre für mich ein Punkt, der relevant ist – in der

Durchführung allogener Transplantationen. Ich würde es für schwierig finden, Zahlencuts zu machen. Das ist ganz kritisch, weil es in diesen Bereichen keine Evidenz gibt.

Zu dem Punkt „verfahrensspezifische Nebenwirkungen“ ist ganz wichtig: Die sind nach allen Erfahrungen, die wir bis heute haben, allein in den Langzeitrissen zu sehen. Sowohl in der Phase der Vorbereitung eines Patienten als auch in der Durchführung der eigentlichen Transplantation gibt es – so hat es Herr Lang gesagt, der aus unserer Gruppe die meisten Patienten behandelt hat – bisher keine erkenntlichen substanzspezifischen Risiken und Nebenwirkungen. Somit kommt der Nachsorge, und zwar an dem Zentrum, das die initiale Therapie durchgeführt hat, mit dem besonderen Blick auf Persistenz des therapeutischen Effekts und mögliche onkogene Nebenwirkungen, eine besondere Rolle zu. Bisher ist es so, dass nach den publizierten Daten zu dem Prüfpräparat in der Regel Geneditierungsfrequenzen im Knochenmark von deutlich über 50 Prozent erreicht wurden und dass alle Patienten, die bis jetzt seriell untersucht wurden, stabil waren. Das sind frühe Daten. Das macht es nicht unnötiger, langfristig zu schauen, wie lange der therapeutische Effekt hält und ob Nebenwirkungen auftreten. Die publizierte Datenlage ist aus meiner Sicht eher vielversprechend.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Ich sehe, dass Herrn Rhodes Fragen beantwortet wurden. – Frau Opitz, bitte.

**Frau Opitz:** Danke. – ich habe eine Frage zu den Laboren, die Sie erwähnt haben. Ist es aus Ihrer Sicht ausreichend, dass dieses Labor Erfahrung mit Kryokonservierung hat, oder muss es on top noch spezielle Erfahrung haben, die Sie voraussetzen würden?

**Herr Buch:** Herr Lang hat sich als Erster gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Lang (DGHO):** Für diesen speziellen Fall ist es „nur“ notwendig, kryokonservieren und lagern zu können und entsprechend einzufrieren und aufzutauen, diese Prozeduren zu beherrschen und die entsprechenden Qualitätskontrollen zu machen wie Durchflusszytometrie und Mikrobiologie. Ansonsten bräuchte man speziell für dieses Produkt keine weiteren Anforderungen zu erfüllen.

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

**Herr Prof. Dr. Meisel (GPOH):** Dem stimme ich völlig zu. Das wird dadurch abgeprüft, dass man das in Deutschland überhaupt nur legal tun darf, wenn man eine entsprechende Validierung gemacht hat und wenn man eine Herstellungserlaubnis sowohl für die Stammzellapherese als auch die Kryokonservierung im Rahmen der Herstellungserlaubnisse nach § 13 AMG hat. Das heißt, jedes Zentrum, das ein solches Labor betreiben will, wird von den Bezirksregierungen, von den zuständigen Landesbehörden auf Qualität kontrolliert. Somit würde aus meiner Sicht die juristische Voraussetzung, eine Herstellungserlaubnis zu haben und damit unter GMP herzustellen, ausreichen.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Frau Robert vom GKV-Spitzenverband.

**Frau Robert:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zur krankheitsspezifischen Erfahrung. Sie sagten vorhin, dass man auf jeden Fall Erfahrung im Umgang mit Hämoglobinopathien braucht. Sichelzellerkrankung und Thalassämie ist nicht ganz das Gleiche. Ist zum Beispiel für die Indikationsstellung der Sichelzellanämie und die Gentherapie erforderlich, dass die Ärzte vorher schon Patienten mit Sichelzellanämie behandelt haben? Oder würde Hämoglobinopathie übergreifend reichen? – Ich sehe Kopfschütteln. Es wäre dann doch krankheitsspezifisch notwendig.

**Herr Buch:** Herr Meisel, bitte.

**Herr Prof. Dr. Meisel (GPOH):** Ich kann für uns alle drei sagen: Ein klares Ja für krankheitsspezifische Erfahrung. Es sind Erkrankungen, die dasselbe Molekül betreffen, aber

es sind in der Präsentation, in den Komplikationen, im Management so unterschiedliche Erkrankungen, dass man Erfahrung für beides braucht, wenn man beides machen will.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Corbacioglu, ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Corbacioglu (DAG-HSZT):** Ergänzen muss man, dass diese Patienten nicht von heute auf morgen im Zentrum aufschlagen. Sie müssen vorher, während der Therapie und danach angebunden sein. Dafür ist es sinnvoll, dass diese Zentren Erfahrung mit den verschiedensten Aspekten, den therapeutischen und auch den diagnostischen, dieser Erkrankung haben. Daher ist es wirklich wichtig, beide Erkrankungen jeweils mit ihren Partikularitäten gut zu kennen.

**Herr Buch:** Sie hatten das schon zu Beginn in den allgemeinen Erläuterungen ausgeführt. Da, wo die Patienten aufschlagen, gibt es starke Unterschiede, teilweise durch das Neugeborenenenscreening. – Herr Lang, bitte.

**Herr Prof. Dr. Lang (DGHO):** Es wird in der Regel so sein, dass es kein Zentrum gibt, das nur Erfahrung mit Thalassämie oder nur Erfahrung mit Sichelzellanämie hat, weil diese Erkrankungen statistisch zusammen auftreten. Somit sind diese Erfahrungen meines Erachtens immer gekoppelt.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Sievers vom GKV-SV, bitte.

**Herr Sievers:** Vielen Dank. – Ich würde gerne zu den Registern noch etwas fragen. Vielleicht können Sie ausführen, was in Deutschland die gängigen Register sind, in denen die Patienten erfasst werden. Gibt es krankheitsspezifische oder übergreifende Register? Vielleicht könnten Sie dazu kurz ausführen.

**Herr Buch:** Herr Meisel.

**Herr Prof. Dr. Meisel (GPOH):** Es gibt ein Register für Sichelzellerkrankungen der GPOH. Es gibt ein Register für seltene Anämien, in dem die Thalassämien erfasst werden. Wie Herr Corbacioglu zu Recht sagt, werden sie primär von den Kinderhämatologen bespielt, aber sie sind auch für erwachsene Patienten offen. Das sind die existierenden Register. Mir wäre nicht bekannt, dass es darüber hinaus Register gibt, die primär oder ausschließlich adulte Patienten erfassen.

**Herr Buch:** Ich sehe keine Fragen mehr im Chat. – Haben Sie noch etwas, was Sie uns für die weitere Beratung mitgeben wollen, was im Rahmen des ATMP, das wir hier beraten, heute noch nicht erwähnt wurde? – Herr Meisel, bitte.

**Herr Prof. Dr. Meisel (GPOH):** Ich finde es ein wichtiges Anliegen, dass man bedenkt – Herr Corbacioglu und Herr Lang hatten das schon ausgeführt –, die Behandlung von Patienten mit diesen Erkrankungen mit einer kurativen Therapie, die Erfahrung in beidem, der Transplantation, aber auch des Managements dieser Erkrankung, erfordert, führt in der aktuellen Versorgungssituation in Deutschland dazu, dass diese Patienten, wenn sie junge Erwachsene sind, von erfahrenen Ärzten, die Kinderhämatologen sind, behandelt werden. Insofern wäre es bei allen verständlichen, vielleicht am Ende auch berufspolitischen Abwägungen, die zu treffen sind, aus meiner Sicht fachlich sinnvoll, wenn man keine strikte Alterstrennung bei 18 Jahren einführen würde, weil das dazu führen könnte, dass in einer Behandlung sehr erfahrene und in der aktuellen Versorgungssituation die allogene Transplantation junger Erwachsener durchführenden Zentren von der Behandlung ausgeschlossen würden. Das ist ein Thema, das sowieso kommen wird. Deshalb will ich es an dieser Stelle proaktiv ansprechen. Die Versorgungssituation ist die, dass viele dieser Patienten in Kinderhämatologien, in -onkologien als junge Erwachsene erfolgreich allogene transplantiert werden. Ein Beispiel dafür sind unsere Zentren, insbesondere auch das von Herrn Corbacioglu.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Er hat sich gemeldet, um zu ergänzen.

**Herr Prof. Dr. Corbacioglu (DAG-HSZT):** Ich kann das Konzept oder das System, wie es bei uns funktioniert, erwähnen. Wir haben in der Erwachsenenmedizin im Prinzip vier Erkrankungen, die transplantiert werden. Das sind die Leukämien, es ist das myelodysplastische Syndrom und die aplastischen Anämien, sodass allein mit diesen vier Erkrankungen in Regensburg weit über 150 Patienten behandelt werden. Die Patientengruppen insbesondere der Sichelzellerkrankung, weniger der Thalassämie, sind so komplex, dass unsere Kollegen von der Inneren Medizin gesagt haben: Das ist eine kleine Gruppe, für die wir die Extraressourcen nicht aufbringen wollen und können. Sie sollen dort bleiben, wo sie in den meisten Fällen zum Teil bereits über Jahrzehnte versorgt wurden und dementsprechend behandelt und auch transplantiert und genterapiert werden. Das funktioniert sehr gut. Das heißt, wir haben eine Kooperation, wo die älteren Patienten mit den Kollegen aus der Inneren Medizin zusammen betreut werden. Die Primärversorgung erfolgt in unseren Bereichen. Wir haben mittlerweile weit mehr als 30 Über-18-Jährige in beiden Entitäten transplantiert. Das funktioniert hervorragend. Sie fühlen sich bei uns sehr wohl. Das ist wichtig zu ergänzen. Es wird ein Konzept, das bei diesen seltenen Erkrankungen mit diesen Spezialitäten durchaus erfolgs- und vielversprechend ist.

**Herr Buch:** Vielen Dank, dass Sie uns das mitgegeben haben. – Frau Opitz, bitte.

**Frau Opitz:** Wie alt sind Ihre ältesten jungen Erwachsenen im Schnitt, die Sie in Ihren Abteilungen haben?

**Herr Prof. Dr. Corbacioglu (DAG-HSZT):** Die älteste Patientin, die wir behandelt haben, hat eine spannende Geschichte. Sie wurde im Alter von 32 Jahren transplantiert. Sie ist eine erfolgreiche Accountmanagerin bei PricewaterhouseCoopers, die mit quasi fortgeschrittenem Nierenversagen transplantiert wurde. Man kann sich vorstellen, dass man in dieser Situation eine spezielle Herausforderung hat. Es war keine Genterapie, sondern eine Transplantation. Nach drei Jahren Therapie war es so, dass die Patientin von ihrer Erkrankung vollständig kuriert war und gleichzeitig das vermeintlich irreversible Nierenversagen auf null zurückgefahren ist. Sie hat eine komplett normale Nierenfunktion ohne Proteinurie, ohne irgendetwas. Patienten in diesem Alter können also behandelt werden. Das Spektrum ist wirklich sehr breit. Wir würden sogar bis 40 Jahre gehen. Das ist eine Altersgrenze, die, was die Vorerkrankung angeht, akzeptabel ist.

**Herr Buch:** Vielen Dank für diese Einschätzung. – Herr Rascher fragt im Chat: Betrifft das auch die Nachsorge über zehn Jahre? – Herr Lang.

**Herr Prof. Dr. Lang (DGHO):** Ich wollte etwas zum Patientenalter sagen. Ich bin Hämatologe, zwar für die DGHO angemeldet, aber wir sind genauso eine Pädiatrie. Wir haben bisher acht Patienten zwischen 18 und 35 Jahren in der pädiatrischen Einheit behandelt mit genmodifizierten Stammzellen, mit der CRISPR/Cas-Methode zur Behandlung einer Thalassämie. Unser Spektrum war also 18 bis 35 Jahre.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Meisel, bitte.

**Herr Prof. Dr. Meisel (GPOH):** Die Antwort auf Herrn Rascher ist: ja, Nachsorge auch über zehn Jahre an dem Zentrum, das die Therapie macht. Am Ende waren die Einschlusskriterien bisher in den Studien, die zur Zulassung eingereicht sind – im Moment laufen Kinderstudien auch in Deutschland – von 12 bis 35 Jahren. Wir haben 28-jährige Thalassämie-Patienten, die sogar ein ICD implantiert hatten, bei Zustand nach kardialer Eisenüberladung transplantiert. Wenn man die jungen Erwachsenen bis zum oberen Altersspektrum der wahrscheinlich beantragten Zulassung – wir alle kennen sie nicht – fassen würde, wäre das sachgerecht. Ganz wichtig: Es geht immer um Komorbiditäten. Man kann 22-jährige junge Erwachsene haben, die Komorbiditäten haben, wo man eine solche Transplantation nicht mehr machen kann. Man kann durchaus 30-jährige Erwachsene haben, die in der Einschätzung des Risikoprofils in ihrem

biologischen Alter deutlich vorteilhafter oder deutlich risikoärmer sind als der jüngere Patient mit vielen Komorbiditäten. Insofern würde ich nicht bei 25 oder 30 Jahren eine Grenze ziehen. Die beantragte Zulassung wird so wie in der Studie bei 12 bis 35 Jahren sein. Das ist eine Altersgruppe, die keinen Alterssplitt braucht.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Jetzt geht es schon weit in die Ausgestaltung. Wir sind noch bei der Feststellung des Erfordernisses. Sollte die Frage mit Ja beantwortet werden, werden wir die Ausführungen zu den Altersspektren und zu dem Cut-off zwischen Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mitnehmen.

Ich sehe keine weiteren Fragen mehr. Von meiner Seite kann ich feststellen, Sie haben alles entsprechend unserer Kriterien und auch unserer Fragebögen mit Ihren Antworten abgedeckt. Ich danke Ihnen vielmals, dass Sie uns hier Rede und Antwort gestanden haben. Es ist für uns wichtig und hilfreich, den Bezug zu Ihnen als Fachexperten zu haben. Ihnen noch einen angenehmen Tag! Sie werden irgendwann einen Beschluss oder eine Information über das weitere Verfahren bezüglich Exagamglogene auf unserer Homepage finden.

Das Expertengespräch ist damit beendet.

Schluss der Anhörung: 11:13 Uhr