

Tragende Gründe

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

Delandistrogen moxeparvovec zur Behandlung der Duchenne
Muskeldystrophie

Vom 6. Februar 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	3
4.	Verfahrensablauf.....	3

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 leitet der G-BA ein Beratungsverfahren zu einem Beschluss nach § 136a Absatz 5 SGB V zu dem Wirkstoff Delandistrogen moxeparvovec zur Behandlung der Duchenne Muskeldystrophie gemäß 9. Kapitel § 5 VerfO ein.

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 Delandistrogen moxeparvovec ist am 20. Juni 2024 bei der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) ein Antrag auf Marktzulassung für das Anwendungsgebiet „*treatment of ambulatory patients aged 3 to 7 years old with Duchenne muscular dystrophy*“ eingereicht worden.¹

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-24-27-june-2024_en.pdf

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 dem vorliegenden Anwendungsgebiet der Duchenne Muskeldystrophie sowohl ausreichend Erfahrungen in der Behandlung neuromuskulärer Erkrankungen im Allgemeinen sowie spezifische Erfahrung in der Behandlung der Duchenne Muskeldystrophie vorliegen muss, da die entsprechende Indikationsstellung, Vorbereitung, Durchführung und Nachsorge insbesondere im Vergleich zu geltenden Therapiestandards und vor dem Hintergrund der spezifischen Gendiagnostik 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, erforderlich.

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

An den Sitzungen 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 8. November 2024 ein Expertengespräch gemäß 9. Kapitel § 4 VerfO durchgeführt.

In der AG ATMP QS am 28. November 2024 und am 19. Dezember 2024 sowie im Unterausschuss Arzneimittel am 28. Januar 2025 wurde über die Erforderlichkeit von Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung zu dem ATMP beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2025 über die Erforderlichkeit eines Beschlusses nach § 136a Absatz 5 SGB V beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG ATMP QS	8. November 2024	Expertengespräch
AG ATMP QS	28. November 2024 19. Dezember 2024	Beratung über die Einleitung eines Beratungsverfahrens zu einer Änderung der ATMP-QS-RL gemäß § 136a Absatz 5 SGB V
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2025	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Februar 2025	Beschlussfassung

Berlin, den 6. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Expertengespräch

gemäß § 136 a Abs. 5 SGB V i.V.m. 9. Kapitel § 4 Verfo
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Delandistrogen moxeparvovec

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. November 2024
von 10:00 Uhr bis 11:14 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende:

Herr Prof. Dr. Rascher

Herr Prof. Dr. Kampmann

Herr Prof. Dr. Kupatt

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Buch: Herzlich willkommen zur Arbeitsgruppe ATMP-Qualitätssicherung hier beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Den Sitzungsteilnehmern liegt die Tagesordnung vor. Wie Sie darin sehen, starten wir die Sitzung mit einem Expertengespräch für das neue ATMP bzw. das sich in der Zulassung befindende ATMP Delandistrogene moxeparvovec zur Behandlung der Duchenne Muskeldystrophie. Dazu begrüße ich recht herzlich unsere Experten, die uns in der Sitzung Rede und Antwort stehen, einmal Herrn Christoph Kampmann von der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Herrn Christian Kupatt von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und Herrn Professor Rascher von der AkdÄ. Herzlich willkommen.

Für die Experten vielleicht noch zur Aufklärung, wer Ihnen gegenüber sitzt: Das sind Kolleginnen und Kollegen von den Bänken des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben auf der einen Seite die Leistungserbringer, nämlich die Kassenärztliche Bundesvereinigung und die Deutsche Krankenhausgesellschaft, auf der anderen Seite die Krankenkassen mit dem GKV-Spitzenverband sowie den weiteren und die Patientenvertretung. Das sind die Parteien, die Ihnen gleich die Fragen stellen. Das Thema habe ich eben angesprochen. Die grundsätzliche Fragestellung, mit der wir uns in dieser Arbeitsgruppe beschäftigen, ist, ob es qualitätssichernde Maßnahmen für Arzneimittel für neuartige Therapien geben muss. An dieser Stelle im Prozess befinden wir uns, um einzuschätzen, ob es eine Erforderlichkeit für Qualitätssicherung bei diesem sehr spezifischen ATMP in dieser seltenen Erkrankung gibt.

Das ist die Fragestellung, mit der wir uns heute beschäftigen, und dafür haben wir Sie eingeladen. Deshalb wäre es sehr hilfreich, wenn Sie uns zur Einführung einmal kurz in das Krankheitsgebiet mitnehmen und uns erklären könnten, was bei den Patienten vielleicht besonders ist, und uns gegebenenfalls Einblicke in den Ablauf der Patienten, also in den Patientenfluss, geben könnten. Wo schlagen Sie das erste Mal auf? Werden Sie diagnostiziert? Wie ist dann der weitere Weg? Das würde uns auf jeden Fall erst einmal zum Einstieg helfen.

Sie können sich entweder über den Chat mit einem X melden oder die Hand heben. Da bin ich total leidenschaftslos. Sie müssen sich nur irgendwie erkenntlich machen, denn wir haben schließlich drei von Ihnen da. Da ist es hilfreich, um eine Reihenfolge festzulegen, sich am besten im Chat zu melden. – Herr Sproß, Sie hatten sich vorher noch gemeldet?

Herr Sproß: Ja, Entschuldigung. Guten Morgen! Ohne die Qualität oder die Expertise der Experten in irgendeiner Weise zu beurteilen, frage ich mich, warum bei dieser Indikation kein Neuropädiater als Experte eingeladen ist, zumal wir in Deutschland ein Studienzentrum haben. Wir haben jetzt Kardiologen, was ich gut finde, auch renommierte, und Herrn Rascher als Neurologen, aber es geht hier um die Kindererkrankung. Da fände ich es sinnvoll, auch Neuropädiater zu einem solchen Expertengespräch einzuladen.

Herr Buch: Vielleicht erst einmal von unserer Seite: Der Prozess zur Einladung für ein Expertengespräch ist in unserer Verfahrensordnung festgelegt. Hier sollten Kandidaten identifiziert werden, also ein neues ATMP in den Zulassungsprozess starten. Entsprechend wurden die AkdÄ und die AWMF angeschrieben. Die leiten unsere Anfrage an die Fachgesellschaften weiter. Es steht den Fachgesellschaften frei zu entscheiden, welche Experten und Expertinnen sie für die Arbeitsgruppe benennen, und dann laden wir diese benannten Experten ein. Das heißt, es gab vorher von unserer Seite kein Auswahlkriterium, sondern eines der Fachgesellschaften selber. – Herr Rascher wollte bestimmt schon zum Therapiegebiet einführen, ich werde aber kurz Herrn Kampmann das Wort geben, der sich auf Herrn Sproß gemeldet hat.

Herr Prof. Dr. Kampmann: Ich darf den Kollegen beruhigen. Es ist so: Ich bin Pädiater und Kinderkardiologe, Intensivmediziner, Neonatologe. Ich beschäftige mich seit fast 30 Jahren mit seltenen Erkrankungen, unter anderem mit der Muskeldystrophie Duchenne von pädiatrischer Seite und betreue diese Patienten seit Jahren und Jahrzehnten unter kinder-kardiologischen Aspekten. Andere Patienten mit spinaler Muskelatrophie und ähnlichen Erkrankungen gehören ebenfalls in mein Behandlungsgebiet. Ich bin mehrfach bei der FDA als Gutachter für seltene Erkrankungen geladen gewesen, um bei diesen Meetings als externer Gutachter zu fungieren. Also ich versuche, die Rolle der Pädiatrie mit dem Schwerpunkt auf die Kardiologie weitgehend abzudecken.

Herr Buch: Vielen Dank. Dann können wir jetzt in die Beratung starten. Herr Rascher, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Rascher: Ja, vielleicht auch zu meiner Person: Ich bin Pädiater und habe eine große Klinik geleitet, in der es eine sehr große neuropädiatrische Abteilung gab und hatte guten Kontakt zu diesen Patienten. Die AkdÄ hat Frau Bertsche gefragt, das ist eine Neuropädiaterin, aber sie hat einen Paralleltermin, den sie nicht verschieben konnte.

Nun zur Krankheit: Es geht hier um eine sehr seltene X-chromosomal vererbte Erkrankung. Es betrifft damit nur Jungen, und der Verlauf ist in den ersten Jahren recht homogen und wenig variabel. Nach einer primär unauffälligen Entwicklung fallen die Kinder im Alter von zwei, drei Jahren mit zunehmender Muskelschwäche auf. Wenn man die Patienten dann rückblickend anschaut, lernen sie etwas verspätet laufen – mit 18 bis 24 Monaten. Der Gang ist unsicher, sie stolpern, stürzen immer mal wieder. Das Treppensteigen fällt schwer, und dann fallen die auf. Sie können meistens nicht sehr schnell rennen. Im weiteren Verlauf kommt dann so ein watschelnder Gang. Sie können nicht richtig vom Boden aufstehen.

Wenn die Patienten auffallen, werden sie meist in einer neuropädiatrischen Abteilung oder einem sozialpädiatrischen Zentrum vorgestellt. Vorher werden oft noch die Transaminasen im Blut gemessen. Diese Transaminasen sind erhöht. Man muss nur sagen, das ist ein Biomarker, der auch bei anderen Muskelerkrankungen, zum Beispiel bei der Entzündung des Muskels, erhöht ist. Deshalb muss man eine sorgfältige Diagnostik anschließen. Früher hat man Muskelbiopsie gemacht, heute macht man eine Gendiagnostik, um die Krankheit zu diagnostizieren. Die Inzidenz: Wir gehen in Deutschland davon aus, dass 100 bis 120 Patienten pro Jahr neu dazukommen. Derzeit gibt es in Deutschland 1.500 bis 2.000 Patienten mit dieser Erkrankung.

Die Muskelschwäche tritt ab dem dritten Lebensjahr sehr eindrucksvoll auf. Die Patienten verlieren irgendwann, meist nach circa zehn Jahren die Gehfähigkeit, und sie benötigen später einen Rollstuhl. Wir gehen davon aus, dass ungefähr 90 oder 95 Prozent mit zwölf Jahren im Rollstuhl sitzen. Ab zehn Jahren etwa kommen zusätzlich eine Herzmuskelbeteiligung und eine Ateminsuffizienz hinzu, also die Beteiligung der Muskeln des Brustkorbes und des Herzmuskels. Die Lebenserwartung beträgt heute im Mittel etwa 30 Jahre. Die Patienten werden nichtinvasiv beatmet, und deshalb ist die Lebenserwartung in den letzten Jahren gestiegen, aber limitierend. Dazu können die Kardiologen mehr sagen.

Bei der Therapie ist es so, dass die Behandlung erst einmal eine nicht medikamentöse, supportive Therapie mit Physiotherapie, Ergotherapie und Hilfsmittelversorgung mit Lagerungsschienen, Orthesen ist. Wir haben es bei dem ATMP, glaube ich, mit dem Alter von drei bis sieben Jahren zu tun, da sind die meistens in der Regel noch gehfähig. Die Standardtherapie ist seit den Neunzigerjahren des letzten Jahrhunderts Prednison, also Glucocorticoide. Die Glucocorticoide haben einen gewissen Effekt. Man geht davon aus, dass sie die Unfähigkeit zu gehen um etwa ein Jahr verzögern. Der Therapieeffekt ist eindeutig vorhanden, aber er ist nicht so, dass wir mit dieser Therapie zufrieden sein können. Glucocorticoide, die ab dem dritten, vierten Lebensjahr gegeben werden, sind meist

Prednisolon. Manche Zentren verwenden Deflazacort, oder jetzt gibt es eine neue Substanz Vamorolon. Ob die wirklich viel besser ist – die Studien sind nicht sehr eindeutig. Es ist kein überragender Therapieerfolg mit dem Vamorolon, aber es gibt vielleicht etwas weniger unerwünschte Nebenwirkungen. Das ist das Problem beim Prednison und auch beim Deflazacort. Wir können vielleicht gleich noch über diese Nebenwirkungen sprechen.

Vielleicht zum Schluss: Es gibt eine kleine Gruppe – das sind 10 bis 15 Prozent, im Mittel 13 Prozent –, die eine Nonsense-Mutation haben. Das ist ein sehr großes Molekül, das Dystrophin-Gen, das gestört ist. Diese Patienten erhalten ab zwei Jahren Ataluren, ein Medikament, das sozusagen die Mutation überschreibt. Der G-BA hat diesem Medikament einen geringen Zusatznutzen attestiert. Es ist jedoch bei nicht gehfähigen Patienten nicht mehr sinnvoll, da ist die Indikationserweiterung von der EMA versagt worden. – Dies zum Beginn der Erkrankung, um das darzustellen, aber die Kollegen können das weiter ausführen. Danke.

Herr Buch: Vielen Dank, Herr Rascher. Dann spiele ich den Ball gerne dorthin. Herr Kampmann, Herr Kupatt, haben Sie hierzu Ergänzungen vorzunehmen oder selber Anmerkungen, die Sie uns zum Krankheitsbild, zum Patientenfluss mitgeben möchten?

Herr Prof. Dr. Kampmann: Ich glaube, Herr Rascher hat das wunderbar dargestellt. Was ich vielleicht noch ergänzen darf, ist, dass bei den Patienten im Alter ab zehn Jahren mit dem Beginn der Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie zurechnen ist. Man kann sagen, dass das Endstadium dieser Erkrankung, wie Herr Rascher gesagt hat, im Alter zwischen 20 und 30 Jahren erreicht ist, und die Patienten versterben entweder im Rahmen des respiratorischen Versagens oder im Rahmen einer Herzinsuffizienz aufgrund der dilatativen Kardiomyopathie und der Erscheinungen, die dabei assoziiert sein können, wie Rhythmusstörungen.

Herr Buch: Vielen Dank. – Herr Kupatt.

Herr Prof. Dr. Kupatt: Ich kann das nur bestätigen. Ich betreue die Patienten selbst nicht, aber ich stehe mit betreuenden Kardiologen in Kontakt und entwickle selber Gentherapien für dieses Feld. Unser Hauptproblem ist die durch das Fehlen von Dystrophin im Herzmuskel bedingte Muskelinsuffizienz, die zu der Dilatation führt, zu einem relativen Pumpversagen und den gerade angedeuteten malignen Rhythmusstörungen, die ohne sofortige Therapie zu einem funktionellen Herzstillstand und zum Tod führen. Deshalb werden die jungen Patienten manchmal schon, bevor die üblichen Kriterien erfüllt sind, mit Herzinsuffizienztherapien wie zum Beispiel ACE-Inhibitoren und anderen Pharmaka behandelt, um den Progress dieser regelhaft ablaufenden Verschlechterung der Pumpfunktion zu verlangsamen. Aufhalten kann man ihn mit derzeitigen Therapeutika nicht. Die Lebenserwartung ist, wie besprochen, dadurch limitiert und kann mit heutigen Mitteln nicht relevant verlängert werden.

Herr Buch: Vielen Dank für die Ergänzungen. Dann starten wir jetzt am Anfang des Patientenflusses und steigen tiefer in das ein, was Sie schon etwas globaler ausgeführt haben. Die Patienten sind sehr jung. Es wurden sozialpädiatrische Zentren angesprochen. Die Frage ist, wie die Patienten diagnostiziert werden. Was muss dafür gegeben sein? Wie kann man die Patienten identifizieren? Am Ende ist das entscheidend dafür, dass man irgendwie die Entscheidung trifft, ob dieses neue ATMP hier angewendet werden muss. Was würden Sie da in Ihrem klinischen Alltag machen bzw. wann treffen Sie auf die Patienten?

Herr Prof. Dr. Rascher: Vielleicht kann ich darauf antworten.

Herr Buch: Gern.

Herr Prof. Dr. Rascher: Es ist so, dass die Patienten irgendwann auffallen, spätestens wenn sie zwei Jahre alt sind. Sie haben schlecht laufen gelernt, und man merkt eine mögliche

Muskelschwäche. Es gibt viele Erkrankungen oder andere Erkrankungen, die auch mit Muskelschwäche einhergehen können. Dann ist es so, dass oft schon in der Kinderarztpraxis oder in der Klinik die Transaminasen gemessen werden. Das sind die sogenannten Leberwerte. Aber diese Enzyme kommen nicht aus der Leber, sondern aus dem Muskel und zeigen, dass der Muskel entzündet ist oder jedenfalls, dass diese Zellen durchlässig sind und dieses Enzym abgeben. Der Fehler, der immer einmal wieder gemacht wird, ist, dass man sagt, Sie haben eine Duchenne Muskeldystrophie. Das gibt es bei einer Myositis, bei einer Entzündung des Muskels auch, da ist es nur passager. Deshalb ist es sehr wichtig zu sagen, wir müssen weitere Untersuchungen machen. Dann wird neben dem Ultraschall des Muskels – da kann man noch nicht viel sehen – heute letzten Endes die Gendiagnostik gemacht. Dann hat man ein Dystrophin-Gen, das defekt ist, und damit die Diagnose.

Herr Buch: Vielen Dank. – Herr Kampmann.

Herr Prof. Dr. Kampmann: Wenn ich das noch kurz ergänzen darf: Bedauerlicherweise gibt es bezüglich der DMD quasi kein Neugeborenen-Screening, zumindest ist es noch nicht umgesetzt. Das bedeutet, die Erkennung dieser Erkrankung funktioniert, wie Herr Rascher gesagt hat und ich vielleicht noch ergänzen darf, darüber, dass diese Kinder Gangunfall-Auffälligkeiten haben und die Eltern zum Kinderarzt gehen. Der Kinderarzt versucht, das zu verifizieren und wird diese Kinder mit dem Verdacht auf eine neuromuskuläre Erkrankung in der Regel in eine neuropädiatrische Klinik überweisen. Dort wird im Prinzip die Routine, die Herr Rascher gerade vorgestellt hat, abgearbeitet. Ultraschalluntersuchungen des Muskels kommen dazu, elektromyografische Untersuchungen kann man noch machen usw. Aber das ist im Prinzip der Kontext, und dann werden diese Patienten betreut. In der Regel sind diese neuromuskulären Patienten oder diese DMD-Patienten an spezifische Zentren in Deutschland angebunden, die sich auf neuromuskuläre Erkrankungen spezialisiert haben. Zumindest werden sie irgendwann einmal zur begleitenden Therapie dort vorgestellt. Wir versuchen, sie in Deutschland ein wenig zu kohortieren, um es einmal vorsichtig zu sagen, zumindest vom neuropädiatrischen Aspekt her.

Herr Buch: Vielen Dank. – Damit eine Frage von Herrn Rhode vom GKV-SV.

Herr Dr. Rhode: Guten Tag! Über wie viele Patienten reden wir in Deutschland? Also wie viele Patienten gibt es ungefähr in Deutschland und wie viele kommen jedes Jahr hinzu? Meine zweite Frage bezieht sich darauf: Sie haben gesagt, diese Patienten werden bevorzugt in Zentren behandelt. Wie sieht es mit Erfahrung in den Zentren aus? Wie viele Patienten sehen Sie ungefähr pro Jahr in Ihrem Zentrum?

Herr Buch: Wer möchte beginnen?

Herr Prof. Dr. Rascher: Ich kann anfangen.

Herr Buch: Herr Rascher und dann Herr Kampmann.

Herr Prof. Dr. Rascher: Die Inzidenz liegt etwa bei 100 bis 150 Patienten pro Jahr. Man geht davon aus, 1 zu 3.600 bis 1 zu 6.000. Das wären dann sogar bis zu 190 Neuerkrankungen. Aber ich gehe einmal davon aus, 120 Patienten kommen jährlich dazu. Es wird derzeit kommuniziert – das stand auch im „Ärzteblatt“, dass in Deutschland circa 1.500 bis 2.000 Patienten mit dieser Erkrankung leben.

Herr Buch: Vielen Dank, und jetzt noch die zweite Frage zu der Erfahrung im Zentrum.

Herr Prof. Dr. Rascher: Es ist so, dass sich Kliniken darauf spezialisieren. Ich sage einmal, nicht jedes sozialpädiatrische Zentrum hat diese Patienten. Es gibt neuromuskuläre Zentren. Gerade bei diesen Zentren für seltene Erkrankungen kohortiert sich das. Ich weiß nicht, wie viele es in Deutschland gibt, zehn, 15. Jede Klinik hat fünf bis zehn, 15 Patienten. Aber vielleicht kann Herr Kampmann das noch konkretisieren.

Herr Buch: Herr Kampmann.

Herr Prof. Dr. Kampmann: Wir hier in Mainz betreuen ungefähr 55 Patienten mit einer Muskeldystrophie Duchenne. Die werden vornehmlich, wie ich gesagt habe, über die Neuropädiatrie betreut. Ich sehe die Patienten von der kinder-kardiologischen Seite her, wobei ich die Patienten auch im Erwachsenenalter mit betreue, wenn sie jenseits von 18 Jahren und weiterhin bei uns in der Ambulanz sind, um die die kontinuierliche Versorgung dieser Patienten weiter aufrechtzuerhalten und ihnen das anzubieten.

Es gibt eine Publikation, um noch einmal auf die Frage zurückzukommen, die Sie gerade gestellt haben, in der die Häufigkeit der Erkrankungen geschätzt wird. Letztes Jahr ist eine Metaanalyse durchgeführt worden, und da ist man darauf gekommen, dass von 100.000 männlichen Neugeborenen 20 eine Muskeldystrophie Duchenne haben. Für die allgemeine Bevölkerung gilt das mit 7,1 von 100.000 Menschen, was faktisch die gleichen Zahlen sind, die Herr Rascher gerade erwähnt hat. Das kommt auf diese Gruppe ungefähr hinzu.

Herr Buch: Vielen Dank. Dazu hätte ich, bevor ich in die Rednerliste springe, noch eine Rückfrage. Wir schauen hier – das sind die Zahlen allgemein für Duchenne – auf die Gentherapie, die entsprechend angewendet wird. Würden Sie einschätzen, dass die Patienten, die neu diagnostiziert werden, gleichermaßen für die Gentherapie infrage kommen? Oder gibt es noch eine kleinere Gruppe von den Neudiagnostizierten, die dafür infrage kommt? – Herr Kampmann

Herr Prof. Dr. Kampmann: Wenn Sie sich die Studienprotokolle ansehen – die sind mit Bedacht durchgeführt worden –, dann kann man sehen, dass die Patienten, die sie primär untersucht haben, ausschließlich Kinder gewesen sind. Sie müssen davon ausgehen, dass die Destruktion der Muskulatur und der Prozess, wenn man Patienten im Erwachsenenalter damit behandeln würde, so weit vorangeschritten sein wird, dass man durch einen vermeintlichen gentherapeutischen Einsatz einen geringeren Effekt zu erwarten hätte, als wenn man versucht, das Unheil, das auf die Patienten zukommt, in einem möglichst frühen Alter zu beenden. Der Sinn dieser Untersuchungen und der Studienkonstellation, die zur Zulassung, wenn auch – ich sage das in aller Ehrlichkeit – fragwürdigen Zulassung der FDA geführt haben – Es schien so, dass insbesondere die Patientengruppe zwischen vier und fünf Jahren mit Therapiebeginn offensichtlich am besten davon profitiert haben könnte, sodass es, um Ihre Frage konkret zu beantworten, nach dem, was ich verstanden und wie ich mir die Studienlage angesehen habe, wahrscheinlich erst einmal nur für junge Patienten in Betracht käme und nicht für ältere Patienten, die vielleicht im Endstadium ihrer Erkrankung sind.

Herr Buch: Vielen Dank. Laut Zulassungsantrag wird das Arzneimittel für das Alter drei bis sieben Jahre beantragt. Aber danke für die Einschätzung. – Dann habe ich Herrn Sievers vom GKV Spitzenverband.

Herr Sievers: Meine Frage ging in die gleiche Richtung, auch vor dem Hintergrund der begrenzten Wirksamkeitsdaten aus der Phase-III-Studie, ob es weitere Kriterien gibt, von denen Sie in der Klinik sagen würden, diesen Patienten könnte oder sollte man diese Therapie geben und bei anderen nicht. Aber das haben wir gerade ein Stück weit eingeordnet. Eine weitere Frage von meiner Seite wäre: Gibt es einen bestimmten Zeitraum ab Diagnosestellung, bis wann die Gentherapie zu erfolgen hat? Ist es sehr eilig, dass die Gentherapie appliziert wird? Über welche Zeiträume reden wir, die aus Ihrer Sicht erforderlich sind?

Herr Buch: Gerade vor dem Hintergrund, das wir auch schon zu Zolgensma, also zu Onasemnogene abeparvovec eine Qualitätssicherung haben. Da war das ebenfalls ein großes Thema. Daher vielleicht gerne Ihre Einschätzung, Herr Rascher.

Herr Prof. Dr. Rascher: Es kristallisiert sich jetzt heraus, dass man sehr früh behandeln muss mit Zolgensma, dann hat man einen Therapieerfolg. Je später man behandelt, desto mehr ist der Muskel atrophisch und kaputtgegangen, und dann bringt die Therapie nichts. Diese Gentherapie bei der Duchenneschen Muskeldystrophie ist ein Micro-Dystrophin, ein kleineres Gen. Die FDA hat diesen Wirkstoff vor einem guten Jahr mit der Phase II Studie zugelassen, wo sie gezeigt haben, dass es bei nahezu allen Patienten gelingt, das Gen an die Stelle in den Muskeln zu platzieren. Die Erfolgsstory ist sehr limitiert. Wir wissen noch nicht genau, warum. Es ist so, dass die Phase III Studie leider den primären Endpunkt nicht erreicht hat. Es gibt sekundäre Endpunkte, die man auseinander differenzieren kann, die doch ein wenig Erfolg zeigen. Aber das, was man von dem Wirkstoff erwartet hat, ist nicht so eingetreten. Warum ist das so?

Es kann gut sein, dass man – ich sage es einmal so – theoretisch zu spät behandelt, dass man die Patienten sehr früh identifizieren muss, bevor der Muskel erlahmt und seine Funktion nach und nach einstellt. Man beginnt heute, so ist die Zulassung in den USA, glaube ich, ab vier Jahre. Da ist schon einiges an Symptomen da, und dann greift die Therapie nicht so, wie man das gern hätte. Ich bin auch nicht sicher, ob die EU die Zulassung erteilt. Die Daten sind sehr begrenzt.

Werden alle Patienten behandelt? Die Patienten mit Duchennescher Muskeldystrophie erhalten alle Prednison oder Glucocorticoide, so sage ich es. Sie erhalten diese Medikamente, um die Muskelfunktion länger aufrechtzuerhalten, ein Jahr und vielleicht noch etwas länger. Die Daten sind auch nur so, dass man vorübergehend etwas besser ist. Die Gentherapie wird ähnlich sein, dass man vorübergehend einen Therapieeffekt hat. Dann muss man immer wieder das Risiko sehen. Glucocorticoide haben ein ordentliches Nebenwirkungsspektrum. Die Patienten sitzen im Rollstuhl. Glucocorticoide machen Hunger. Die Patienten essen, die meisten werden übergewichtig, und das ist für die Herzinsuffizienz und was alles auf die Patienten zukommt, nicht positiv zu sehen.

Die Gentherapie selber hat auch unerwünschte Nebenwirkungen. Die Studien sind abgebrochen worden, weil bei der hohen Dosis Todesfälle aufgetreten sind. Man braucht eine sehr gute Therapieüberwachung. Es wird dazu kommen, dass die Patienten aufgeklärt werden, ob sie die Gentherapie wollen. Es gibt sicher viele, die sagen, auf jeden Fall, jeder muss behandelt werden, und wir überzeugen die Patienten, da mitzumachen. Es gibt aber auch diejenigen, die sagen, wir müssen abwägen, ob der Therapieerfolg wirklich so ist. Wir wissen noch nicht, ob durch die Gentherapie – das wäre sehr schön – die kardialen Nebenwirkungen oder die Patienten viel später beatmet werden müssen, also nichtinvasive Beatmung erhalten. Das müssen wir abwarten. Dann müssen wir sehen, wie die Daten sein werden. Die Frage kann man noch nicht so gut beantworten. Im Prinzip sind die Patienten sehr bereit, neue Medikamente anzunehmen und sind dabei. Die Therapie ist sehr aufwendig, die Anfangsphase ist eine sehr intensive Überwachung. Ob das alle mitmachen, werden wir sehen, wenn es in Deutschland oder in Europa zugelassen ist.

Herr Buch: Vielen Dank. –Herr Kampmann.

Herr Prof. Dr. Kampmann: Wenn ich mich richtig erinnere, waren Patienten mit einer kardialen Beteiligung aus dem Studienprotokoll ausgeschlossen. Das heißt, wir wissen nicht, ob das bei den Patienten funktioniert. In der Prescription ist es ebenfalls drin, dass das eine Kontraindikation zur Behandlung ist. Es gibt Verläufe von den Patienten, es waren über 70 Prozent, die irgendwelche Formen von Adverse Reactions gehabt haben. Bei den Patienten wurden unter anderem Myositiden und Troponinerhöhungen beobachtet, die vielleicht im Sinne einer inflammationsbedingten Myokarditis zu werten sind. Die wurden zumindest mit der Applikation des Virus in Zusammenhang gebracht oder mit der Applikation des Wirkstoffes. Da muss man ganz vorsichtig sein. Die Frage ist, ob die am Ende

lebenslimitierende Organerkrankung der Rhythmusstörung bzw. der myokardialen Funktionseinschränkung wirklich damit behandelt ist. Das wissen wir nicht genau, weil bislang keine Patienten davon eingeschlossen gewesen sind.

Herr Buch: Okay, vielen Dank. Dann Herr Kupatt, bitte.

Herr Prof. Dr. Kupatt: Können Sie mich hören? Ich habe jetzt etwas was verpasst, weil mein Lautsprecher nicht funktioniert hat. – Ich wollte auf das von Herrn Rascher Gesagte mit der Transienz der Gentherapie eingehen. Es ist ein Virus, das nicht integriert. Es ist ein Virus, das prinzipiell temporär exprimiert. Aber es wird in Muskelzellen exprimiert, die ihrerseits einen langsamen Turn Over haben. Selbst wenn einzelne Muskelfaserkerne zugrunde gehen, die Faser selbst ist sehr lange im Körper vorhanden. Wenn Sie eine Faser transduziert haben, dann bleibt das Transgen dort. Insofern würde ich schon beim Herzmuskel, der sich nicht teilt von einer jahrelangen – das weiß man nicht genau, Jahrfünfte langen – Wirkung ausgehen. Das ist von einem Glucocorticoideffekt theoretisch klar zu unterscheiden.

Wie sich das praktisch auswirkt, da gebe ich Recht, sind die Daten noch dünn, ein wenig enttäuschend, weil das Dystrophin als verkürztes Gen eigentlich klar exprimiert wird, aber dessen Wirkung nicht so deutlich war, wie erwartet. Das kann daran liegen, dass dieses Micro-Dystrophin doch nicht ganz so gut ist, wie das gesamte Dystrophin. Das gab es viel in Tierversuchen bei Mäusen, Hunden und anderen Spezies eigentlich so und so. Es gab Patienten, die mit ähnlichen Mutationen in die Praxen hineingewandert sind und mobil waren. Insofern hatte man große Hoffnung, dass das Micro-Dystrophin das macht. Für das Herz gibt es Versuche, dass auch die Micro-Dystrophin-Therapie in Mäusen etwas bringt, aber die Mäuse haben prinzipiell einen sehr milden Phänotyp, sodass man das nicht direkt extrapolieren kann.

Es gibt zwei alternative gentherapeutische Ansätze, die transnational sind, einmal, das Herz direkt mit einer SERCA-Therapie gegen die Herzinsuffizienz zu behandeln, um dadurch den Muskel zu stärken, ohne dass die Ursache der Herzinsuffizienz behandelt wird. Daran haben wir uns aktiv mit Großtierversuchen beteiligt. Aufgrund dieser Versuche hat die FDA in Amerika die Zulassung einer Phase I Studie genehmigt, in der diese ARV-basierte Gentherapie mit SERCA jetzt untersucht wird. Die zweite Alternative ist, die Mutation durch Gene-Editing zu korrigieren. Auch das haben wir in einem Duchenne-Modell beim Schwein in Muskeln erreicht. Das ging sehr gut, wenn man das früh postnatal gemacht hat. insofern will ich nur darauf hinweisen, dass alternative Konzepte in der Translation sind. Wie lange das bis zur Genehmigung dauert, vermag ich nicht zu sagen. Aber das Micro-Dystrophin ist nicht mehr ganz allein. Trotzdem erscheint es mir derzeit als die einzige Therapie, die zumindest konzeptionell deutlich über bisherige hinausgeht und zumindest partiell durch das verkürzte Protein einigermmaßen ursächlich arbeitet.

Herr Buch: Vielen Dank. Ich glaube, das hilft für die Einschätzung des Stellenwerts dieser neuen Therapie wesentlich weiter. Vielleicht der Hinweis, dass wir den Fokus darauf richten müssen, was wir hier theoretisch an Anforderungen benötigen. Die Wirkweise des neuen Mittels ist spannend, aber wir sind hier bei einem etwas anderen Fokus als zum Beispiel in der Nutzenbewertung oder in der Zulassung. Wir müssen nachher schauen, wie wir mögliche Risiken des Arzneimittels in entsprechende Qualitätsanforderungen mit bestimmter Überwachung übersetzen, mit Arztanforderungen, mit solchen Punkten, dass wir wieder dahin zurückspringen. – Jetzt habe ich Frau König von der KBV, die schon lange wartet.

Frau König: Ich habe nach den Antworten mehrere Fragen und beginne mit der ersten, die ich initial hatte. Wir haben gelesen, dass es bestimmte Mutationen gibt, bei denen das Risiko einer Myositis erhöht ist. Wir können nicht einschätzen, inwiefern das zahlenmäßig zu Buche schlägt, ob man dann quasi weniger als die potenziell bis zu 190 Patienten hat, die man pro Jahr eventuell behandeln könnte. Eine zweite Frage wäre, dass die Daten laut der FDA-

Zulassung, wie schon erwähnt, ab vier Jahren und auch in der EMBARK-Studie ab vier Jahren erhoben worden sind. Wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe, wäre ein früherer Beginn eventuell für die Patienten von Vorteil. Gibt es dazu Daten aus Studien? Ich habe ad hoc keine gefunden, außer, glaube ich, ein paar einzelne Fälle, dass jüngere Patienten behandelt worden sind. Das wären zwei erste Fragen.

Herr Buch: Wie schon erwähnt, der Zulassungsantrag beim CHMP ist gestellt mit drei bis sieben Jahren. Worauf sich dieses neue beantragte Label gründet, kann man leider noch nicht einsehen. Das ist intern. – Wer möchte zu den beiden Fragen beginnen? – Herr Kampmann.

Herr Prof. Dr. Kampmann: Wenn ich mich recht erinnere, kann man sagen, dass bestimmte Formen von Deletionen ausgeschlossen sind, was die Behandlung anbelangt, also bestimmte Formen von Genveränderung. 80 Prozent der Duchenneschen Genveränderungen sind Deletionen, und im Bereich dieser Deletionen ist es so, dass bestimmte Exon-Blöcke, die von einer Deletion betroffen sind, herausfallen. Das heißt, die sind per Studienprotokoll bei diesen Patienten von vornherein herausgenommen worden. Aber das dürften trotzdem vielleicht 10 oder 15 Prozent sein. Ich würde das nicht höher einschätzen als Patienten, die dieser Therapie aufgrund einer spezifischen Mutation nicht zugeführt werden können. Das ist Frage Nummer eins.

Frage Nummer zwei, wenn man vielleicht so sagen darf, und ich fand den Einwand von Herrn Kupatt ausgesprochen toll und hinweisend: Was mir aufgefallen war, um das zu ergänzen, was auch erklären könnte, warum der Unterschied in der Effektivität dieses Medikaments gesehen werden kann, ist, wenn man sich anschaut, wie groß der Range von dem Micro-Dystrophin ist, das in der Muskelzelle in der Biopsie hinterher gewonnen worden ist. Das ist sehr beeindruckend. Sie haben ein Spektrum von eins bis zum tausendfachen dieses Micro-Dystrophins, was Sie finden. Offensichtlich ist es so, dass es zwar funktioniert, Sie weisen das in der Muskelzelle nach, aber Sie haben faktisch keine Vorhersage, wie viel von diesem Micro-Dystrophin am Ende des Tages gebildet wird und eingebaut werden kann. Ich glaube, darin liegt, glaube ich, die Krux, nicht in der Theorie oder diesem Verfahren, das ist sehr intelligent gemacht.

Das ist auch zu sehen, wenn Sie sich das mit anderen X-chromosomalen Erkrankungen anschauen. Hämophilie B war eine der ersten, die auf den Markt gekommen sind. Es gab kaum vorhersehbare Möglichkeiten, wie viele Gerinnungsfaktoren die betroffenen Patienten gebildet haben, die unter dieser Erkrankung leiden. Das konnte weit über das 200-fache der Norm liegen. Das ist die Unwägbarkeit, die wir noch darin haben, dass wir zwar einen tollen Weg haben, Material in die Zelle hineinzubringen, das einen genetischen Effekt hat, aber auf der anderen Seite nicht vorhersehen können, wie groß der Effekt am Ende dessen sein wird. Das ist die Krux, und das muss man, glaube ich, verstehen, um am Ende des Tages zu sagen, man steht für eine Gentherapie ein, die sicherlich zukunftsweisend sein wird, oder man steht dagegen.

Insofern ist es so, ich kenne das von anderen Zulassungsstudien, wenn Sie einen klinischen Parameter finden wollen, der eine biochemische Leistung erfüllt, dann sind die Zeiträume in den Studien extrem kurz, eigentlich viel zu kurz gewählt. Sie haben, wenn Sie sich das anschauen, das beziehe ich auf die Effektivität, keinen Gehstreckenverlust oder keinen Zeitverlust bei den Patienten, die unter Placebo standen. Sie würden bei einer chronisch progressiven Erkrankung erwarten, dass die Patienten in den Motorscales abnehmen. Die Kontrollgruppe der Patienten hat keine Abnahme gezeigt, aber die behandelten Patienten haben keine wirkliche Zunahme gezeigt. Der Effekt dieser Zunahme kann viel später kommen und zu erwarten sein, als in den Studienprotokollen überhaupt erfasst.

Herr Buch: Vielen Dank. Frau König, hat das Ihre beiden Fragen beantwortet?

Frau König: Im Wesentlichen schon. Danke.

Herr Buch: Dann Herr Rhode, bitte.

Herr Dr. Rhode: Zur Wirksamkeit haben Sie, glaube ich, gerade einen sehr entscheidenden Punkt gebracht. Ich habe jetzt zur Anwendung und zu den Nebenwirkungen zwei Fragen. Gibt es Besonderheiten in der Anwendung des Arzneimittels, und mit welchen Komplikationen und Nebenwirkungen ist bei der Behandlung zu rechnen? Wäre es bei der Applikation des Arzneimittels zwingend erforderlich, dass die Kinder stationär behandelt werden? Oder denken Sie, dass eine ambulante Verabreichung des Arzneimittels in Deutschland durchgeführt werden würde?

Herr Buch: Herr Kupatt.

Herr Prof. Dr. Kupatt: Ich kann da nicht aus großen Erfahrungen schöpfen. Ich habe dieses Arzneimittel schon im Rahmen der CUPID-Studie mit einem SERCA-Transgen angewendet. Von ambulanter Applikation würde ich abraten. Es ist einmal das Virus selbst, das eigentlich nicht freigesetzt werden soll, weil es ein gentechnisch veränderter Organismus ist und unter das Freisetzungsverbot fällt. Man muss da schon mit ordentlichen Kautelen arbeiten.

Das Zweite ist, dass es in Dosen, wie sie in diesen Studien vorkommen, auch in seltenen Fällen zur Komplementaktivierung und zu Phänomenen der systemischen Inflammation und Gerinnungsaktivierung kommen kann. Das muss man nachbeobachten. Insofern halte ich eine ambulante Therapie für ausgeschlossen.

Drittens wird in dem Feld sehr stark diskutiert, ob es Ausscheider gibt, ob es Menschen gibt, die das weiter herauspieseln, wenn ich das sagen darf, weil es sich irgendwo versteckt. Das ist theoretisch nicht so einfach nachzuvollziehen. Wir haben das in Großtierversuchen auch nicht so messen können. Aber es wird diskutiert, das muss ich hier sagen. Auch deshalb müsste man den Patienten nachbeobachten, ob es zu solchen Phänomenen kommt, bevor man diese Freisetzung, die verboten ist, ausschließen kann.

Herr Buch: Vielen Dank. Möchte einer der anderen ergänzen? – Herr Kampmann.

Herr Prof. Dr. Kampmann: So, wie ich es gelesen habe, ist es so, dass das Cortison-Schema, das Sie um die Injektion herum machen müssen, eine i.v.-Behandlung darstellt. Das setzt voraus, dass der Patient stationär ist.

Herr Prof. Dr. Kupatt: Das ist ein wichtiger Punkt.

Herr Buch: Vielen Dank. – Herr Rascher.

Herr Prof. Dr. Rascher: Ich kann nur zustimmen, dass das stationär sein muss. Die Daten aus der Studie waren so, dass eine Hypersensitivitätsreaktion, eine frühe Empfindlichkeit für die Aktivierung der Immunabwehr stattgefunden hat. Die muss man sofort behandeln. Man muss vielleicht sogar davon ausgehen, dass das unter intensivmedizinischen Bedingungen stattfinden muss, dass eine Intensivstation wenigstens in der Nähe sein muss, wenn man diesen Wirkstoff verabreicht. Die Hauptnebenwirkung ist eine Hepatotoxizität. Es ist so, dass man Leberwerte, Thrombozyten und Troponin 1 kurzfristig monitorieren muss, anschließend in wöchentlichen Abständen. Die Überwachung dieser Therapie ist sehr wichtig, um die Patienten sicher weiterbehandeln zu können.

Herr Buch: Vielen Dank. – Als Nächstes Frau Acikgöz von der DKG.

Frau Acikgöz: Ich kann erst einmal nur antizipierend Fragen stellen. Aber gesetzt dem Fall, die Zulassung kommt wie beantragt, und wir gehen davon aus, dass eine Herzbeteiligung an der Stelle eine Kontraindikation ist. Wer würde aus Ihrer Sicht die Indikation stellen? Die Hauptbetreuer sind die Neuropädiater. Das habe ich verstanden. Wer würde die Indikation stellen? Wer würde die Therapie in der Abteilung durchführen? Welche Fachrichtungen

müssten hinzugezogen werden? Unterscheiden Sie bitte bei Ihrer Antwort zwischen einer gemeinsamen Indikationsstellung und einer konsiliarischen Hinzuziehung. Wenn Sie uns die Fachgebiete nennen könnten, wäre ich Ihnen sehr dankbar.

Herr Buch: Wer würde beginnen wollen? Die Frage ist, bei welcher Facharztgruppe die Patienten ankommen und für das ATMP diagnostiziert werden und was an weiteren Facharztgruppen dazu kommen muss, um etwaige Nebenwirkungen zu betreuen.

Herr Prof. Dr. Rascher: Es wird so sein, dass die Patienten in der Neuropädiatrie behandelt werden. Dort wird die Diagnose gestellt, und dort beginnt man sehr früh die Behandlung mit Glucocorticoiden. Die werden auch für die primäre Indikationsstellung zuständig sein. Für die langfristige Betreuung dieser Patienten, das haben wir gehört, gibt es neuromuskuläre Zentren oder Spezialambulanzen für neuromuskuläre seltene Erkrankungen und die Betreuung mit einem Kinderkardiologen, der sich um die Manifestation dieser Krankheit am Herzen kümmert. Die ist auch notwendig. Ob die sehr früh erfolgt, das weiß ich nicht. Man wird primär eine Echokardiographie machen. Die klinische Erfahrung zeigt, dass die Herzmuskelbeteiligung erst mit zehn Jahren sehr bedeutsam wird.

Für die weitere Betreuung der Patienten ist es so, dass man bei Ateminsuffizienz eine nichtinvasive Beatmung empfiehlt und die auch durchgeführt wird. Es ist sehr unterschiedlich, ob das die Intensivmedizin oder ein pädiatrischer Pneumologe macht. Das ist von Zentrum zu Zentrum unterschiedlich.

Wenn man zurückgeht und sagt, wir haben einen Patienten, der drei, vier Jahre alt ist. Da sind die Neuropädiatrie und eine intensivmedizinische Behandlung und die eine oder andere kardiologische Überwachung entscheidend. Wir haben gelernt, dass die Nebenwirkungen des Medikamentes auch am Herzen stattfinden können. Eine Troponinerhöhung wird gemessen, dazu braucht man den Kinderkardiologen.

Herr Buch: Vielen Dank. – Herr Kampmann.

Herr Prof. Dr. Kampmann: Sie haben gesagt, bei der Applikation sind zwei Kinder zu Tode gekommen. Das heißt, Sie brauchen auf jeden Fall einen intensivmedizinischen Kontext. Die Betreuung, wie Herr Rascher gesagt hat, erfolgt primär über die Neuropädiater. Die Applikation ist so aufwendig, dass ich mir vorstellen könnte, dass Sie den Patienten dafür auf eine Intensivstation aufnehmen müssen, um ihm den höchsten Schutz zu gewähren. Am Ende des Tages ist das eine neuropädiatrische Entscheidung zur Behandlung, und Sie als Kardiologe oder ich als Kinderkardiologe werde dazu befragt, ob der Patient eine reduzierte linksventrikuläre Funktion hat, bereits eine dilatative Kardiomyopathie aufweist, was im Moment noch ein Ausschlusskriterium ist, aber wie ich eben ausgeführt habe, eigentlich der Grund ist, warum die Patienten versterben.

Herr Buch: Vielen Dank. Ich glaube, das beantwortet Ihre Frage, Frau Acikgöz. Danke. – Ich habe noch einige Fragen auf der Rednerliste, möchte aber darauf hinweisen, dass die Zeit schon weit fortgeschritten ist, auch wenn wir ein wenig überziehen können. – Frau König, dann Frau Kock, Frau Teupen und Herr Sievers.

Frau König: Sie sagten jetzt Freisetzung des Virus und entsprechend längerer stationärer Aufenthalt. In welchem Zeitraum schätzen Sie, dass das eventuell infrage käme? Eine zweite Frage wäre, wann Sie sich vorstellen könnten, dass die Nachsorge eventuell ambulant gestaltet werden könnte. Ich meine, Leberwerte könnte man auch ambulant bestimmen.

Herr Buch: Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Rascher.

Herr Prof. Dr. Rascher: Ich denke, dass ein sehr kurzer stationärer Aufenthalt stattfinden wird, wenn es gutgeht. Wenn der Patient keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen bei der Applikation und am Tag danach hat, wird diese Beobachtungsphase unter einer Woche

sein. Aber das wird sich herausstellen. Letzten Endes ist es nach der Infusion so, dass man wöchentlich die Leberfunktion überwacht, wöchentlich Troponin 1 misst und wöchentlich auch die Thrombozyten bestimmt. Das kann alles ambulant erfolgen. Die Patienten bekommen ein Glucocorticoid-Schema, damit die Nebenwirkungen nicht so heftig auftreten.

Herr Buch: Vielen Dank. – Herr Kampmann und dann Herr Kupatt.

Herr Prof. Dr. Kampmann: Wir müssen davon ausgehen, dass ungefähr 80 Prozent der Patienten unmittelbar nach der Injektion AE und ein weiterer Teil von 15 Prozent SAE, also schwere Verläufe haben. Es ist so, dass die AE, wie sie in den Studienprotokollen aufgeführt worden sind, in der Regel innerhalb der ersten 14 Tage nach Applikation auftreten, wir aber eine strengste Überwachung – das ist das, was Herr Rascher gerade sagte – dieser Patienten für den Zeitraum von mindestens zwei Monaten nach dieser Injektion durchführen müssen. Dazu gehören auch diese Untersuchungen, weil erst im zeitlich verzögerten Verlauf das Entstehen einer Myokarditis, Myositis und dieser Dinge auftritt, wohingegen Sie in dem primären Erkrankungsablauf, bei den primären AE, Erbrechen, Thrombozytopenie und diese kurzzeitig wirkenden Sachen wie Übelkeit haben, und im längeren Verlauf eine schwere Organbeteiligung, so sie denn auftritt. Da haben Sie schon einen ordentlichen Aufwand, um diese Patienten zu betreuen. Aber man muss auch sagen, Sie behandeln nicht gleichzeitig 20 von ihnen.

Herr Buch: Hoffentlich. Herr Kupatt, haben Sie noch etwas?

Herr Prof. Dr. Kupatt: Ich würde dem zustimmen. Ich glaube, dass es in den ersten Tagen auf eine nahezu intensivmedizinische Betreuung hinausläuft und man sicher um die fünf Tage abwarten muss, weil Sie nicht nur mit der Virustoxizität zu tun haben, die Komplement aktivieren kann, die auch die Leber transduziert, weil das Virus dahin geht usw., sondern auch warten müssen, was passiert, wenn dieses Dystrophin exprimiert wird, das der Körper nicht kennt. Das geht erst nach ein paar Tagen los. Die Myositiden, die gerade angesprochen wurden, sind möglicherweise ein Autoimmunphänomen. Auch das müssen Sie abfangen. Insofern denke ich, dass Sie den Patienten, selbst wenn er nicht mehr intensivpflichtig ist, stationär sicher eine Woche oder zehn Tage sehen und wie gesagt intensiv labormedizinisch überwachen müssen.

Herr Buch: Danke. Frau Acikgöz hat zu dem Themenschwerpunkt eine Nachfrage.

Frau Acikgöz: Ich halte mich kurz. In der Nachsorge sind wir bemüht, Patienten eine wohnortnahe Versorgung zu ermöglichen, sofern möglich. Jetzt haben Sie gesagt, zwei Monate sollten die eng nachbeobachtet werden. Ich nehme an, dass das sicherlich am Zentrum erfolgen sollte. Aber können Sie sich ab einem bestimmten Zeitpunkt vorstellen, dass das vertragsärztliche Praxen wohnortnah übernehmen können?

Herr Buch: Herr Kampmann.

Herr Prof. Dr. Kampmann: Aber sicher. Ich gehe fest davon aus. Erst einmal haben Sie eine neue Therapie. Da sind Sie sowieso viel vorsichtiger, bis Sie genug Erfahrung gesammelt haben, auch der Therapeut Erfahrung gesammelt hat. Das muss man sagen, um quasi eine eigene Risikoeinschätzung vornehmen zu können.

Zweitens ist es so, zumindest von dem, was berichtet wurde, dass nach einem halben Jahr der Behandlung keine größeren Komplikationen mehr aufgetreten sind. Die sind alle vorher gewesen. Ich gehe davon aus, dass Sie in dem Zeitfenster bis zu sechs Monaten einer intensivsten Zentrumsanbindung bedürfen und es im weiteren Verlauf so ist, dass die Patienten durch hausärztliche Kollegen mitbetreut werden können.

Aber vielleicht kann ich dazu noch einen Punkt machen: Grundsätzlich ist es so, dass Sie in solchen Spezialzentren oder Zentren für seltene Erkrankungen – – Wir lernen jeden Tag aus

dem Verlauf dieser Patienten, die wir auf diese Art und Weise betreuen. Das ist eine bidirektionale Sache. Auf der einen Seite sind wir care giver, haben aber auch eine Menge an klinischer Erfahrung, die wir lernen, wenn die Patienten bei uns angebunden sind. Davon lernen wir sehr viel. Wenn Sie sich das in diesen Zentren wie bei uns zum Beispiel anschauen, ist es so, dass wir uns einen DMD-Patienten mindestens jährlich oder sogar zweimal im Jahr anschauen, um zu sehen, wie die Progression ist, ab wann wir eine bestimmte Form von Unterstützung gewähren können, seien es physikalische Maßnahmen, wie Herr Rascher eben erklärt hat, oder orthopädische Maßnahmen, die durchzuführen sind. Das ist ein hochkomplexes Patientenkollektiv. Das fängt mit einer Gangstörung an und endet mit einer schweren Skoliose und allen anderen Dingen sowie mit Rollstuhlpflichtigkeit. Sie müssen die Patienten auf diesem Weg begleiten. Das machen Sie nie hausärztlich. Er geht zum Hausarzt, wenn er Schnupfen hat, aber nicht, wenn es sich um das Grundkonzept der Erkrankung und der Therapie seiner Grunderkrankung handelt.

Herr Buch: Vielen Dank. – Frau Teupen von der Patientenvertretung, bitte.

Frau Teupen: Wir haben zwei kurze Fragen an Herrn Kampmann. Sie haben sicherlich in Mainz in Ihrem Zentrum eine Intensiv- und auch die Kinderkardiologie. Können Sie noch etwas zu den anderen Zentren sagen? Ist davon auszugehen, dass die spezifischen Zentren alle dies vorhalten können? Die zweite Frage geht auch an Herrn Kampmann. Sie sagten gerade, Sie betreuen circa 55 Patienten im Jahr.

Herr Prof. Dr. Kampmann: Nein, ich habe 55 Patienten. Über alles sind es 55 Patienten.

Frau Teupen: Vielleicht können Sie etwas dazu sagen, ob andere Zentren auch so ähnliche Zahlen haben, weil es immer um die Frage der Mindestmengenregelung geht.

Herr Prof. Dr. Kampmann: Ich kann Ihnen nicht sagen, wie das in jedem Zentrum grundsätzlich aussieht. Aber jede Universitätsklinik hält in der Regel einen Kinderkardiologen und eine kinderkardiologische Abteilung vor. Pädiatrische Intensivbetten sind etwas rarer gesät, muss man ehrlicherweise sagen. Die meisten pädiatrischen Intensivstationen beziehen sich auf die Neonatologie und nicht auf größere Kinder, sodass man schauen muss, wo man eine Unterbringung für diese Patienten findet. Wir in Mainz haben zwei verschiedene Intensivstationen, eine interdisziplinäre Kinderintensivstation und eine neonatologische Intensivstation. Das gilt sicherlich nicht an jeder Klinik. Aber zum Beispiel Gießen ist ein Zentrum, das sich viel mit neuromuskulären Erkrankungen im Kindesalter beschäftigt. Die haben sowohl Kinderkardiologen als auch eine pädiatrische Intensivstation, auf der solche Kinder behandelt werden können. Inwieweit das bundesweit so ist, weiß ich nicht.

Herr Buch: Vielen Dank. Dann Herr Sievers, GKV-Spitzenverband.

Herr Sievers: Ich habe eine Frage zu den Ärzten, die an der Indikationsstellung beteiligt sind. Sehen Sie eine bestimmte Mindesteinfahrung, die notwendig ist, um ausreichend qualifiziert zu sein, die Indikation für die Gentherapie zu stellen? Darüber hinaus sind bei der Verlaufskontrolle dieser Erkrankung aufwendige motorische Tests notwendig. Sehen Sie bestimmte Qualifikationen für weiteres Personal, Physiotherapeuten, etc., die bei der Betreuung der Patienten unbedingt erforderlich sind?

Herr Buch: Herr Rascher.

Herr Prof. Dr. Rascher: Man kann das so sehen, dass wir eine zusätzliche Therapieüberwachung brauchen. Die Patienten werden von Physiotherapeutinnen mitbetreut. Die haben eine sehr wichtige Funktion, dass man Muskelfunktionen erhält, zum Beispiel, dass die Patienten selbstständig essen können, wenn nicht mehr laufen können oder so etwas. Die könnten auch die Score-Testungen machen, wenn man valide Tests hat. Man kann das ein wenig damit vergleichen, wie wir das für die Qualitätssicherung der SMA gemacht

haben. Bei der SMA läuft das alles schneller ab. Herr Kampmann hat das schön dargestellt, das zieht sich bei der Duchenneschen Muskeldystrophie viel länger hin. Das ist der Unterschied. Das ist ein zeitlicher Unterschied. Qualitativ gibt es da keinen großen Unterschied. Was sehr wichtig ist, ist die Mitbetreuung. Die Patienten werden der Physiotherapie und teilweise der Orthopäden, wenn es möglicherweise um Skoliose geht – – Das macht man auch bei dieser Erkrankung. Ab irgendeinem Jahr werden Muskel versetzt, dass die Funktionen erhalten bleiben. Das ist eine multiprofessionelle Betreuung, meist in einem solchen Zentrum.

Herr Buch: Danke. Ich sehe keine weiteren Ergänzungen. Ich glaube, Herr Sievers, die Frage ist beantwortet.

Herr Sievers: Bezüglich des sonstigen Personals ja. Bezüglich des ärztlichen Personals in der Indikationsstellung, ob Sie da eine besondere Erfahrung sehen, ist die Frage bisher noch nicht beantwortet.

Herr Buch: Ja, das stimmt. Herr Rascher und danach Herr Kampmann.

Herr Prof. Dr. Rascher: Ich habe gesagt, wie bei der Neuropädiatrie, wie bei der SMA. Die müssen eine gewisse Erfahrung mit der Erkrankung haben. Meiner Ansicht nach können wir die Erfahrungen, die wir für die SMA gefordert haben, übernehmen.

Herr Buch: Danke. Da hatten wir auch neuromuskuläre Erkrankungen einbezogen. – Herr Kampmann.

Herr Prof. Dr. Kampmann: Vielleicht darf man noch diese Ergänzung machen: Die Betreuung dieser Patienten ist extrem aufwendig. Sie erfordert wahnsinnig viele Ressourcen. Sie verbringen mit einem solchen Patienten, wenn der an dem Tag zur Vorstellung kommt, einen ganzen Tag und länger, wenn Sie die Untersuchung durchmachen wollen. Sie brauchen dafür ein darauf spezialisiertes Team. Um das ganz klar zu sagen, das ist keine Therapie, die man an jeder Klinik durchführen kann und auch nach meiner persönlichen Einschätzung nicht durchführen sollte. Sie müssen einen hohen Qualitätsanspruch leisten, allein bei der Applikation dieses Medikaments. Wie angedeutet, das ist schon sehr ausgebufft. Dafür brauchen Sie eine exzellente Apotheke, die Ihnen die Medikamente mit allem Drum und Dran vorbereitet, Sie brauchen unglaublich sterile Kautelen, um es zu verabreichen. Sie brauchen ein Isolationszimmer, um diesen Patienten für diese Phase zu betreuen. Ich kann Ihnen sagen, für diese Zentren, die sich auch mit der SMA, wie Herr Rascher gerade gesagt hat, beschäftigen, dafür gibt es auch eine Gentherapie, ist das extrem aufwendig. Wenn Sie dann auch noch den weiteren Kurs dieser Patienten behandeln, dann haben Sie einen bunten Strauß an Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Bewegungstherapeuten. Wie Herr Rascher richtig sagte, ist das ein multifunktionales, interdisziplinäres Team, das solche Patienten betreuen sollte. Das muss man ganz ehrlich sagen. Das ist nichts für eine Hausarztpraxis.

Herr Buch: Vielen Dank für die Einschätzung. Dann habe ich noch Herrn Rhode und Frau König und den Appell an die restlichen Gremienmitglieder, wenn Sie noch finale Fragen haben, die danach zu stellen oder sich zu überlegen, ob Sie die noch haben. Dann würden wir langsam zum Schluss kommen.

Herr Dr. Rhode: Bei mir ist es die finale Frage. Sie haben ganz toll dezidiert ausgeführt, welche Anforderungen erforderlich sind. Gibt es Überlegungen vonseiten der Fachgesellschaften, dass dies zu Papier gebracht wird und daraus eine Konsensempfehlung entsteht, wie wir es aus anderen Bereichen bei den neuartigen Therapien bereits kennen?

Herr Buch: Das wäre zum Beispiel die SMA. Da gab es das damals. Da hat die DGN, glaube ich, so ein Papier veröffentlicht. – Herr Kampmann.

Herr Prof. Dr. Kampmann: Ja, wir haben das für Mucopolysaccharidosen zum Beispiel gemacht. Daran bin ich lange beteiligt gewesen. Wir haben es für Morbus Pompe gemacht,

zumindest für den pädiatrischen Teil dabei. Es gibt quasi, wenn Sie so wollen, immer wieder hinweisende Kapitel bei diesen seltenen Erkrankungen in den dazugehörigen AWMF-Leitlinien, wo man zumindest sagt, was man von der Gesellschaft heraus als therapeutisches Umfeld wünschen würde. Ich weiß nicht, ob es so etwas für Muskeldystrophie Duchenne gibt. Das kann ich Ihnen jetzt nicht beantworten.

Herr Buch: Vielen Dank. – Herr Rascher ergänzend.

Herr Prof. Dr. Rascher: Ich kann sagen, das wäre sehr wünschenswert. Es gibt eine Publikation *Practicable considerations*, die in diesem Jahr publiziert hat, was man beachten muss. Eigentlich wäre es für Deutschland gut, wir haben jetzt leider keinen Neuropädiater da, dass die neuropädiatrische Gesellschaft so etwas anwirft. Ich kann über die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin – wir haben eine Ad-Hoc-Arbeitsgruppe ATMP – versuchen, ob man das auf den Weg bringt.

Herr Buch: Vielen Dank. – Frau König mit der letzten Frage.

Frau König: Ich hätte noch eine Frage bezüglich der Nachsorge und der beteiligten Kollegen. Angenommen, nach einiger Zeit ist das Kind beim niedergelassenen Neuropädiater vielleicht in der Nachsorge. Jetzt wäre die Frage: Sollte es keinen klinischen Anlass für eine Verschlechterung der Herzleistung oder einer Ateminsuffizienz geben, müsste man dann sowohl Kardiologen als auch Pulmologen eventuell in regelmäßigen Abständen hinzuziehen und wenn ja, wie häufig schätzen Sie das ein?

Herr Buch: Herr Kampmann.

Herr Prof. Dr. Kampmann: Wenn man davon ausgeht, dass der klassische Krankheitsverlauf so ist, wie er ist, dann ist es so, dass Sie als Kinderkardiologe mit Diagnosestellung involviert werden. In jährlichen Intervallen sehen Sie die Patienten und schauen nach, wann und wie der Patient eine dilatative Kardiomyopathie entwickelt. Er bekommt Langzeit-EKGs und normale EKGs, um zu schauen, ob er darüber hinausgehend Rhythmusstörungen entwickelt. Das wird, wie wir bereits angedeutet haben, sicherlich engmaschiger werden, wenn die Patienten älter als 15 Jahre sind, weil das Auftreten von Rhythmusstörungen in dem Alter davor eher eine Seltenheit ist.

Die respiratorische Insuffizienz – Herr Rascher hat das in einem Nebensatz gesagt – ist in der Tat ein nicht unerhebliches Problem bei den DMD-Patienten. Die, die zum Beispiel mit einer exzessiven Gewichtszunahme bisher unter dem Deflazacort bzw. den Cortisongaben einhergegangen sind, sind auch die Patienten, die früher quasi beatmungspflichtig geworden sind. Das heißt, Sie treiben mit dem Cortison wirklich den Teufel mit dem Beelzebub aus. Wenn die Patienten übergewichtig sind, kommen Ernährungsberatung und all diese Dinge auch noch dazu, um zu schauen, dass die Patienten da sind. Das heißt, der Angang an eine Heimbeatmung erfolgt in der Regel spätestens im Alter zwischen 15 und 20 Jahren.

Dann haben Sie auch einen Pulmologen mit an Bord, wobei man sagen muss, es geht nur um die Heimbeatmung oder die Einrichtung der Heimbeatmung. Es geht nicht darum, dass der Patient selber eine klassische Lungenerkrankung hat.

Herr Buch: Danke. – Herr Rascher noch ergänzend.

Herr Prof. Dr. Rascher: Es ist so, dass diese Ateminsuffizienz durch Blutgasanalysen verifiziert werden muss. Das ist in einer normalen Praxis kaum möglich. Selten wird das von Neuropädiatern angeboten, die in einer freien Praxis arbeiten. Die haben nicht die Möglichkeit, diese kinderkardiologische Untersuchung zu machen. Dann müssen sie überweisen. Sie müssen auch überweisen, wenn man die Blutgasanalyse macht. Sie haben kein Gerät dafür, die meisten jedenfalls nicht.

Herr Buch: Danke. Ich glaube, das hat die Frage beantwortet, Frau König. Sehr gut. – Ich sehe keine weiteren Fragen. Ich glaube, wir sind den Patientenfluss gut durchgegangen. Wir haben die Vorbehandlung, die Therapie und letztendlich auch Fragen zur Nachsorge beantwortet. Damit können wir sicherlich weiterarbeiten. Natürlich schauen wir gespannt darauf, wie sich der Zulassungsprozess weiter gestaltet. An Sie drei erst einmal vielen Dank, dass Sie uns heute Rede und Antwort gestanden haben, dass Sie sich in Ihrem klinischen Alltag kurz die Zeit genommen haben, uns daran teilhaben zu lassen. Das ist für uns sehr hilfreich, gerade bei diesen Erkrankungen, die in einem sehr seltenen und spezifischen Setting passieren. Es ist umso wichtiger, die klinische Seite dezidierter beleuchten zu können, auch wenn das nur eine Stunde war. Daher Ihnen ganz herzlichen Dank und noch einen schönen Tag bzw. ein schönes Wochenende. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 11:14 Uhr