



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Betibeglogene autotemcel (β -Thalassämie)

Vom 14. Mai 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. April 2020 (BAnz AT 10.06.2020 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Betibeglogene autotemcel wie folgt ergänzt:**

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Betibeglogene autotemcel

Beschluss vom: 14. Mai 2020

In Kraft getreten am: 14. Mai 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. Mai 2019):

Zynteglo wird angewendet für die Behandlung von Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT), die keinen $\beta 0/\beta 0$ -Genotyp haben, und die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geeignet sind, für die aber kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1)

1. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Arzneimittels

Betibeglogene autotemcel ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT), die keinen $\beta 0/\beta 0$ -Genotyp haben, und die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geeignet sind, für die aber kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Betibeglogene autotemcel :

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Studie HGB-207 und HGB-212: Nicht-kontrollierte Phase 3-Studie

Studien HGB-205 und HGB-204: Nicht-kontrollierte Phase 1/2- Dosisfindungsstudien

Relevante Teilpopulationen: Patienten > 12 Jahre mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie, die keinen $\beta 0/\beta 0$ -Genotyp haben

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 17. Februar 2020) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 7. April 2020

Mortalität

Endpunkt	Betibeglogene autotemcel	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität		
In allen vier Studien traten keine Todesfälle auf		

Morbidität

Endpunkt ¹	Betibeglogene autotemcel			
	N ²	Patienten mit Ereignis n (%)		
Transfusionsunabhängigkeit, TI				
HGB-207	15	13 (86,7)		
HGB-205	4	3 (75,0)		
HGB-204	10	8 (80,0)		
HGB-212	4	1 (25,0)		
	N ³	Median (min; max)		
<i>Beobachtungszeit mit TI^{4,5,6} (Monate), ergänzend dargestellt für Studienteilnehmer mit erreichter TI</i>				
HGB-207	13	19,20 (12,2; 27,0)		
HGB-205	3	56,30 (38,2; 57,6)		
HGB-204	8	44,75 (28,3; 51,3)		
HGB-212	1	12,20 (12,2; 12,2)		
	N ²	n (%)	Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
VAS des EQ-5D ⁷ (≥ 18 Jahre), 12 Monate				
HGB-207	15	7 ⁸ (77,7)	91,29 (6,32)	7,29 (10,44)
VAS des EQ-5D-Y ⁷ (≥ 12 und ≤ 17 Jahre), 6 Monate				
HGB-207	15	6 ⁹ (100)	93,3 (4,45)	24,5 (20,8)
¹⁾ Erhoben zum 12.06.2019. Für die Studien HGB-205 und HGB-204 lagen die finalen Daten einschließlich des 2. Interimsdatenschnitts des Langzeit-Follow-up im Rahmen der Studie LTF-303 vor. Für die Studien HGB-207 und HGB-212 liegen für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit Daten des Interimsdatenschnitts vom 02.12.2019 vor. ²⁾ Bezogen auf die Transplant-Population ³⁾ Bezogen auf Patienten der Transplant-Population mit erreichter Transfusionsunabhängigkeit ⁴⁾ Die Berechnung der Dauer der TI erfolgte unter der Annahme, dass die TI bei der letzten Erhebung des Hb-Wertes beendet ist. Tatsächlich ist die maximale Dauer der TI nicht bekannt und überschreitet die Dauer von t ₀ bis zur letzten Erhebung des Hb-Wertes.				

5) In der Analyse des Endpunktes „Transfusionsunabhängigkeit“ wurden alle Studienteilnehmenden berücksichtigt, die die Definition der TI zum Zeitpunkt der Datenextraktion bereits erreichten, im Rahmen des weiteren Verlaufs der Ursprungsstudie nicht mehr erreichen können oder die Studienuntersuchung zu Monat 24 der Ursprungsstudie absolviert haben.

6) TI ist definiert als kontinuierlicher Zeitraum von mindestens 12 Monaten ohne den Erhalt von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und einem gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von ≥ 9 g/dl zu jeder Zeit nach der Zynteglo-Infusion und endet mit der Beobachtungszeit.

7) Skala von 0–100, ein höherer Wert entspricht einem besseren Gesundheitszustand.

8) Rücklaufquote bezogen auf die Studienteilnehmenden im Alter ≥ 18 Jahre; insgesamt 9 Patienten der Transplant-Population waren über 18 Jahre.

9) Rücklaufquote bezogen auf die Studienteilnehmenden im Alter ab 12 bis ≤ 18 Jahre; insgesamt 6 Patienten der Transplant-Population waren unter 18 Jahre.

Abkürzungen: EQ-5D(-Y): EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen (Youth); ITT: Intention-to-Treat, SD: Standardabweichung;; TDT: Transfusionsabhängige β -Thalassämie; TI: Transfusionsunabhängigkeit; VAS: Visuelle Analogskala

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt ¹	Betrieblogene autotemcel			
	N ²	n (%)	Mittelwert (SD)	<u>Veränderung zu Baseline</u> Mittelwert (SD)
PedsQL – Gesamtscore ^{3,6} , 6 Monate				
HGB-207	15	6 ⁴ (100)	80,98 (13,93)	9,96 (24,30)
SF-36 – PCS ³ , 12 Monate				
HGB-207	15	7 ⁵ (77,7)	55,75 (3,86)	2,72 (2,81)
SF-36 – MCS ³ , 12 Monate				
HGB-207	15	7 ⁵ (77,7)	50,20 (7,75)	1,61 (9,41)
FACT-G-Gesamtscore, 12 Monate				
HGB-207	15	7 ⁵ (77,7)	97,95 (6,12)	4,62 (14,22)
<p>¹) Erhoben zum 12.06.2019. Für die Studie HGB-207 handelt es sich dabei um den Interimsdatenschnitt.</p> <p>²) Bezogen auf die Transplant-Population</p> <p>³) Skala von 0–100, ein höherer Wert entspricht einem besseren Gesundheitszustand.</p> <p>⁴) Rücklaufquote bezogen auf die Studienteilnehmenden im Alter ab 12 bis ≤ 18 Jahre; insgesamt 6 Patienten der Transplant-Population waren unter 18 Jahre.</p> <p>⁵) Rücklaufquote bezogen auf die Studienteilnehmenden im Alter ≥ 18 Jahre; insgesamt 9 Patienten der Transplant-Population waren über 18 Jahre.</p> <p>⁶) Bewertung durch Patienten.</p> <p>Abkürzungen: FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; MCS: Mentaler Summenscore; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PCS: Körperlicher Summenscore; SF-36: Short-Form-36; SD: Standardabweichung</p>				

Nebenwirkungen

Endpunkt	Betibeglogene autotemcel		
	Patienten mit Ereignis n (%)		
	HGB-207 N = 16 ¹	HGB-205 N = 4 ¹	HGB-204 N = 11 ¹
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt	16 (100)	4 (100)	10 (90,9)
Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 , n (%)	15 (93,8)	4 (100)	10 (90,9)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	9 (56,3)	3 (75,0)	6 (54,5)
UE, das zum Abbruch der Studie führte	0	0	0
Schwere UE des CTCAE-Grades ≥ 3 mit einer Inzidenz ≥ 5 %, MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (93,8)	4 (100)	10 (90,9)
Thrombozytopenie	15 (93,8)	4 (100)	10 (90,9)
Anämie	10 (62,5)	4 (100)	7 (63,6)
Neutropenie	11 (68,8)	4 (100)	6 (54,5)
Leukopenie	10 (62,5)	0	5 (45,5)
Febrile Neutropenie	3 (18,8)	0	6 (54,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (56,3)	4 (100)	9 (81,8)
Stomatitis	9 (56,3)	4 (100)	8 (72,7)
Diarrhö	1 (6,3)	0	1 (9,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (37,5)	0	0
Schleimhautentzündung	2 (12,5)	0	0
Fieber	3 (18,8)	0	0
Ermüdung	2 (12,5)	0	0
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (18,8)	0	1 (9,1)
Leberkrankheit mit Venenokklusion	3 (18,8)	0	1 (9,1)

Endpunkt	Betrieblogene autotemcel		
	Patienten mit Ereignis n (%)		
	HGB-207 N = 16 ¹	HGB-205 N = 4 ¹	HGB-204 N = 11 ¹
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (31,3)	1 (25,0)	3 (27,3)
Neutropenische Sepsis	2 (12,5)	0	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (6,3)	1 (25,0)	2 (18,2)
Untersuchungen	3 (18,8)	2 (50,0)	0
Aspartataminotransferase erhöht	1 (6,3)	2 (50,0)	0
Alaninaminotransferase erhöht	1 (6,3)	1 (25,0)	0
Bilirubin im Blut erhöht	2 (12,5)	0	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (6,3)	1 (25,0)	1 (9,1)
Hypophosphatämie	1 (6,3)	1 (25,0)	0
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (6,3)	1 (25,0)	3 (27,3)
Menstruation unregelmäßig	1 (6,3)	0	3 (27,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (31,3)	0	2 (18,2)
Epistaxis	3 (18,8)	0	0
Rachenentzündung	1 (6,3)	0	2 (18,2)
Hypoxie	2 (12,5)	0	0
Vaskuläre Erkrankung	1 (6,3)	0	1 (9,1)
Hypotonie	1 (6,3)	0	1 (9,1)
SUE mit Inzidenz ≥ 5 %, MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (12,5)	0	1 (9,1)
Thrombozytopenie	2 (12,5)	0	0
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (18,8)	0	1 (9,1)
Leberkrankheit mit Venenokklusion	3 (18,8)	0	1 (9,1)

Endpunkt	Betrieblogene autotemcel		
	Patienten mit Ereignis n (%)		
	HGB-207 N = 16 ¹	HGB-205 N = 4 ¹	HGB-204 N = 11 ¹
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (18,8)	2 (50,0)	3 (27,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (12,5)	1 (25,0)	1 (9,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (6,3)	1 (25,0)	0
Vaskuläre Erkrankung	1 (6,3)	0	1 (9,1)

¹⁾ ITT-Population (zulassungskonforme Population)
 Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TDT: Transfusionsabhängige β-Thalassämie; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es wurden keine vergleichenden Daten zur Lebensqualität vorgelegt.
Nebenwirkungen	n.b.	Es wurden keine vergleichenden Daten zu den Nebenwirkungen vorgelegt.

Erläuterungen:
 ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ⇒: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor
 n.b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 50 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zynteglo® (Wirkstoff: Betibeglogene autotemcel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. April 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zynteglo-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung mit Zynteglo darf gemäß Zulassung nur in qualifizierten Behandlungseinrichtungen erfolgen und von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen und der Behandlung von Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie verfügen.

Hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers behördlich genehmigtes Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal und ein Informationspaket inklusive eines Patientenausweises für Patienten zur Verfügung zu stellen.

Gemäß deutscher FI wird von den Patienten erwartet, dass sie sich in ein Register aufnehmen lassen und innerhalb des Registers an einer Langzeit-Nachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Zynteglo besser zu verstehen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Die Regelungen nach § 35a Absatz 3b und § 136a Absatz 5 SGB V bleiben hiervon unberührt.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Betibeglogene autotemcel ²	1.874.250 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	5.687,94 € - 8.531,91 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

² Da die HSZ-Mobilisierung und Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Busulfan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4 - 16	4 - 16	324 € - 1.296 €

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 14. Mai 2020 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Mai 2025 befristet**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken