



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

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a SGB V

Betibeglogene autotemcel

Vom 14. Mai 2020

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3. Bürokratiekosten .....	17
4. Verfahrensablauf .....	17
5. Beschluss .....	19
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	28
<b>B. Bewertungsverfahren.....</b>	<b>34</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	34
2. Bewertungsentscheidung.....	34
2.1 Nutzenbewertung .....	34
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels .....	34
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	34
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	34
2.1.4 Therapiekosten .....	34
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....</b>	<b>35</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	36
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	37
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	38
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	38
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	40
5.1 Stellungnahme bluebird bio (Germany) GmbH.....	40
5.2 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	74
5.3 Stellungnahme Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG .....	80
5.4 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	86

5.5	Stellungnahme medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	93
5.6	Stellungnahme DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	97
5.7	Stellungnahme Celgene GmbH	122
5.8	Stellungnahme Orchard Therapeutics B.V.	130
5.9	Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH	136
<b>A.</b>	<b>Anlagen</b>	<b>141</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	141

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

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem

maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Betibeglogene autotemcel ist der 15. November 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 12. November 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Betibeglogene autotemcel zur Behandlung der  $\beta$ -Thalassämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Februar 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G19-19) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Betibeglogene autotemcel nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

### **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

#### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Betibeglogene autotemcel (Zynteglo®) gemäß Fachinformation**

Zynteglo wird angewendet für die Behandlung von Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -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)

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Betibeglogene autotemcel wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Ergebnisse der Studien HGB-204, HGB-205, HGB-207 und HGB-212, sowie ergänzend Ergebnisse der Studie LTF-303 vor.

Die vorgelegten Studien sind in 4 Studienabschnitte unterteilt: In Abschnitt 1 erfolgt das Screening, in Abschnitt 2 die Mobilisierung und Gewinnung der autologen CD34+-Stammzellen, sowie die Herstellung von Betibeglogene autotemcel, im Abschnitt 3 erfolgt die myeloablative Konditionierung und Infusion von Betibeglogene autotemcel, in Abschnitt 4 die Nachbeobachtung (Follow-up) für 24 Monate.

Die Studienbehandlung umfasst vor der eigentlichen Behandlung mit Betibeglogene autotemcel eine hämatopoetische Stammzell (HSZ)-Mobilisierung mit Filgrastim und Plerixafor und anschließender Apherese sowie eine vollständige myeloablative Konditionierung mit Busulfan. Danach erfolgte in Studie HGB-207 eine einmalige Infusion von Betibeglogene autotemcel in einer Dosierung von  $\geq 5,0 \times 10^6$  CD34+-Zellen/kg. In den Studien HGB-205 und HGB-204 betrug die Zelldosis  $\geq 3,0 \times 10^6$  CD34+-Zellen/kg. Die verabreichte intravenöse Einzeldosis lag in Studie HGB-205 zwischen  $8,79 \times 10^6$  und  $13,6 \times 10^6$  CD34+-Zellen/kg sowie in Studie HGB-204 zwischen  $5,2 \times 10^6$  und  $13,0 \times 10^6$  CD34+-Zellen/kg. Die Studienintervention entspricht den Vorgaben der Fachinformation, wonach das Produkt als einmalige intravenöse Infusion in einer Mindestdosis von  $5,0 \times 10^6$  CD34+-Zellen/kg verabreicht werden sollte. Die Intervention (einschließlich Mobilisierung und Apherese sowie die Konditionierung) in der Studie HGB-212 entsprach der Intervention der Studie HGB-207.

In die Studien wurden nur Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie eingeschlossen, die eine Krankheitsgeschichte an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten von mindestens 100 ml/kg/Jahr innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss oder einer Anzahl von  $\geq 8$  Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten pro Jahr während der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss aufwiesen.

### Studie HGB-204

Die Studie HGB-204 ist eine abgeschlossene offene, einarmige, Phase I/II Dosisfindungsstudie, in der Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie (unabhängig des Genotyps) im Alter von 12 bis 35 Jahren untersucht wurden. Die Studie wurde im Zeitraum September 2013 und Februar 2018 in Thailand, Australien und den USA durchgeführt. Entsprechend der Zulassung werden für die Nutzenbewertung nur die 11 Patienten berücksichtigt, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp aufweisen. Davon wurde ein Patient aus der Studie ausgeschlossen, da die Mobilisierung und Gewinnung der autologen CD34+-Stammzellen nicht ausreichend erfolgen konnte, sodass 10 Patienten in Phase 3 mit Betibeglogene autotemcel infundiert wurden.

### Studie HGB-205

Die Studie HGB-205 ist eine abgeschlossene offene, einarmige Phase I/II Dosisfindungsstudie in der 7 Patienten mit  $\beta$ -Hämoglobinopathien (schwerer Sichelzellanämie und transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie, unabhängig des Genotyps) im Alter von 5 bis 35 Jahren untersucht wurden. Die Studie wurde im Zeitraum Juni 2013 und Oktober 2017 in Frankreich durchgeführt. Entsprechend der Zulassung werden für die Nutzenbewertung nur die 4 Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie berücksichtigt, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp aufweisen.

#### Studie HGB-207

Die Studie HGB-207 ist eine laufende offene, einarmige, Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Betibeglogene autotemcel bei Patienten  $\leq 50$  Jahre mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie, die keine  $\beta^0$  oder IVS-I-110 Mutation auf beiden HBB-Allelen aufweisen. Die Studie wird seit August 2016 in 6 Ländern (Deutschland, Großbritannien, Italien, Frankreich, Thailand, USA) durchgeführt. Primärer Endpunkt ist die Transfusionsunabhängigkeit. Entsprechend der Zulassung werden für die Nutzenbewertung nur die 16 Patienten berücksichtigt, die zum Studienbeginn ein Alter von  $\geq 12$  Jahre aufwiesen. Davon brach eine Patientin die Studie nach der Mobilisierung und vor der Konditionierung aufgrund einer Schwangerschaft ab, sodass 15 Patienten in Phase 3 mit Betibeglogene autotemcel infundiert wurden.

#### Studie HGB-212

Die Studie HGB-212 ist eine laufende offene, einarmige Studie (Phase III), in die Patienten im Alter bis einschließlich 50 Jahre mit einer transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie eingeschlossen wurden. Die Studie war zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es waren noch keine Studienergebnisse verfügbar. Patienten mit einer anderen Mutation als  $\beta^0$  auf einem Allel wurden ausgeschlossen, mit Ausnahme der IVS-I-110 Mutationen. Patienten mit einem  $\beta^0/\beta^0$  Genotyp entsprechen nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet. Da 4 Patienten, die mit Betibeglogene autotemcel infundiert wurden, eine IVS-I-110 Mutation auf einem HBB-Allel aufweisen und von der Zulassung von Betibeglogene autotemcel umfasst sind, werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit für diese Patienten in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Studie LTF-303

Bei der Studie LTF-303 handelt es sich um eine Langzeit-Sicherheits- und Wirksamkeitsnachbeobachtung für Patienten mit Hämoglobinopathien, welche die Nachbeobachtungsphase der Ursprungsstudien abgeschlossen haben. Es werden sowohl Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie (TDT) als auch mit Sichelzellkrankheit (SCD) eingeschlossen. Eingeschlossene Patienten werden innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Verabreichung der Studienmedikation alle 6 Monate und 5 bis 15 Jahre nach Verabreichung der Studienmedikation jährlich nachbeobachtet.

Da es sich bei allen vorliegenden Studien zu Betibeglogene autotemcel um offene und nicht-randomisierte Studien handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen. Indirekte Vergleiche wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht vorgelegt.

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte basierte auf der Transplant-Population, welche alle Patienten umfasste, die eine Behandlung mit Betibeglogene autotemcel erhalten haben. Die

Transplant-Population weicht von der ITT-Population ab, die alle Patienten umfasste, die eine Behandlung im Rahmen der Studie erhalten haben, beginnend bei der Mobilisierung (Studienabschnitt 2), Die Differenz zwischen den beiden zugrundeliegenden Studienpopulationen umfasst 2 Patienten, jeweils ein Patient in Studie HGB-204 und HGB-207 (siehe Studienbeschreibung).

Für die Studie HGB-207 legte der pharmazeutische Unternehmer in seinem initialen Dossier die Auswertungen zum a priori geplanten Interimsdatenschnitt vom 12.06.2019. vor. Die Studie HGB-212 war zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend, so dass noch keine Studienergebnisse verfügbar waren bzw. erfüllten die eingeschlossenen Patienten für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit nicht den notwendigen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer zum Zwecke der Einbeziehung in die Nutzenbewertung die Ergebnisse eines aktuelleren Datenschnitts vom 2.12.2019 vor, der auf Anfrage der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA und der italienischen HTA-Behörde AIFA ausgewertet wurde. Der Datenschnitt wird in der Nutzenbewertung für beide Studien berücksichtigt. Daten zur Lebensqualität und Sicherheit liegen für diesen Datenschnitt nicht vor.

### Mortalität

Todesfälle wurden als Sicherheitsereignisse erfasst. Während der Studien traten keine Todesfälle auf.

### Morbidität

#### *Transfusionsunabhängigkeit*

Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit (TI) ist definiert als kontinuierlicher Zeitraum von mindestens 12 Monaten ohne den Erhalt von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und einem gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von  $\geq 9$  g/dl zu jeder Zeit nach der Infusion mit Betibeglogene autotemcel.

Eine langfristige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da dadurch das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel der Vermeidung der Anämie erreicht werden kann.

Der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie liegt eine durch die deutlich reduzierte Produktion von funktionsfähigem  $\beta$ -Globin verursachten Anämie zugrunde, die häufige und lebenslange Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten erforderlich macht. Die erforderlichen Transfusionen können bei den Patienten darüber hinaus trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.

Weitere im Zusammenhang mit der Transfusionsunabhängigkeit (TI) stehende Endpunkte (z.B. die Zeit von der Infusion bis zum Erreichen der TI) werden im Beschluss nicht dargestellt, da sich aus den Daten keine Informationen ergeben, die über die Daten zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit hinausgehen. Ausgenommen hiervon ist die derzeit erfasste, mittlere Dauer der TI in den Studien, welche als Endpunkt „Beobachtungszeit mit TI“ ergänzend im Beschluss abgebildet wird.

Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit wurde in allen Studien erhoben. Eine Behandlung mit Betibeglogene autotemcel führte innerhalb der Studie HGB-204 bei 8 von 10 (80 %) Patienten und innerhalb der Studie HGB-205 bei 3 von 4 (75%) der Patienten zu einer Transfusionsunabhängigkeit. In der Studie HGB-207 konnte zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts bei 13 von 15 (86,7 %) Patienten (davon 14 Patienten mit erforderlicher Nachbeobachtungszeit) eine Transfusionsunabhängigkeit festgestellt werden, in der Studie HGB-212 trifft dies auf 1 von 4 (25,0 %) Patienten zu, davon haben 2 die erforderliche Nachbeobachtungsdauer bereits erreicht. Für die Mehrheit (im Mittel ca. 80 %) der Patienten der Studien HGB-204, HGB-205 und HGB-207 konnte folglich nach einer Behandlung mit Betibeglogene autotemcel eine Transfusionsunabhängigkeit festgestellt werden. Die mediane Beobachtungsdauer beträgt 19 bis 56 Monate.

Für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit wurden weder direkte noch indirekte Vergleiche vorgelegt. Aufgrund des bekannten natürlichen Verlaufs der Erkrankung ist jedoch nicht davon auszugehen, dass Patienten, die unter einer transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie leiden, im natürlichen Verlauf ihrer Erkrankung spontan klinisch relevant höhere Hämoglobinwerte erlangen und/oder unabhängig von regelmäßigen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten werden.

Aus den Daten zur Transfusionsunabhängigkeit lässt sich daher ein sehr deutlicher Vorteil von einer Behandlung mit Betibeglogene autotemcel gegenüber dem erwarteten natürlichen Krankheitsverlauf in Bezug auf das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel, der Vermeidung der Anämie, ableiten.

#### *VAS des EQ-5D(-Y)*

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde in der Studie HGB-207 über die VAS des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D-3L) erhoben. Die VAS des EQ-5D ist eine visuelle Analogskala von 0 bis 100, auf der die erwachsenen Studienteilnehmenden ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand. Bei Studienteilnehmenden im Alter von 12–17 Jahren wurde die VAS des Messinstruments EQ-5D-Y (Jugendversion) verwendet.

Daten zur VAS des EQ-5D(-Y) liegen ausschließlich für die Studie HGB-207 vor. Die Ergebnisse werden für die Nutzenbewertung berücksichtigt, sofern die Daten von mindestens 70 % der Studienteilnehmenden vorliegen. Die Rücklaufquoten für die VAS der EQ-5D (für Personen  $\geq 18$  Jahre) lagen zu den Monaten 6 und 12 bei über 70 %, für die VAS der EQ-5D-Y (für Personen  $\geq 12$  und  $\leq 17$  Jahre) lag die Rücklaufquote ausschließlich zu Monat 6 bei über 70 %. Im Beschluss ist jeweils der zuletzt erhobene Wert mit einer Rücklaufquote von über 70 % dargestellt.

Im Mittel hat sich der Wert der VAS des EQ-5D nach 12 Monaten im Vergleich zur Baseline um 7,29 (SD: 10,44) Punkte auf einen Mittelwert von 91,29 Punkte erhöht, bei dem EQ-5D(-Y) zeigt sich nach 6 Monaten eine Erhöhung des Wertes um 24,5 (SD:20,8) Punkte auf einen Mittelwert von 93,3 Punkten.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus den Ergebnissen des Endpunktes EQ-5D(-Y) keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

#### Lebensqualität



Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie HGB-207 mithilfe des PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory), SF-36 (Short-Form-36) und FACT-BMT (Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant) erhoben.

### *PedsQL*

Der PedsQL erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen und wurde in der Studie HGB-207 bei Studienteilnehmenden eingesetzt, die mindestens 12 Jahre alt waren. Der Fragebogen besteht aus vier multidimensionalen Skalen (physische, emotionale, soziale und schulische Funktion) und 3 Summenwerten (Gesamtscore, Summenwert zur physischen Gesundheit, Summenwert zur psychosozialen Gesundheit). Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion [nie] bis 4 = schlechteste Funktion [immer]); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert. Höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an.

Die Erhebung des PedsQL erfolgte in der Studie HGB-207 zu Baseline sowie nach 6, 12, 18 und 24 Monaten. Die Studie war zum Zeitpunkt der Erstellung der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Die Ergebnisse werden berücksichtigt, sofern die Daten von mindestens 70 % der Studienteilnehmenden vorliegen. Die Rücklaufquote für den PedsQL lag ausschließlich zu Monat 6 bei über 70 %. Im Beschluss ist jeweils der zuletzt erhobene Wert mit einer Rücklaufquote von über 70 % dargestellt.

Im Mittel hat sich der Wert des PedsQL – Gesamtscore nach 6 Monaten im Vergleich zur Baseline um 9,96 (SD: 24,30) Punkte auf einen Mittelwert von 80,98 Punkten erhöht.

### *SF-36*

Der Fragebogen SF-36 beinhaltet 8 Dimensionen und zwei Summenscores („Körperlicher Summenscore“ (PCS) und „Mentaler Summenscore“ (MCS)). Die PCS schließt die Domänen-Skalen für körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. Die MCS umfasst die Domänen-Skalen für Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Es können Werte von 0 bis 100 angenommen werden, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt.

Die Erhebung des SF-36 erfolgte in der Studie HGB-207 zu Baseline sowie nach 6, 12, 18 und 24 Monaten. Die Studie war zum Zeitpunkt der Erstellung der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Die Ergebnisse werden berücksichtigt, sofern die Daten von mindestens 70 % der Studienteilnehmenden vorliegen. Die Rücklaufquote für den SF-36 lag ausschließlich zu den Monaten 6 und 12 bei über 70 %. Im Beschluss ist jeweils der zuletzt erhobene Wert mit einer Rücklaufquote von über 70 % dargestellt.

Im Mittel hat sich der Wert des SF-36 – PCS nach 12 Monaten im Vergleich zur Baseline um 2,72 (SD: 2,81) Punkte auf einen Mittelwert von 55,75 Punkten erhöht. Der Wert des SF-36-MCS hat sich nach 12 Monaten im Vergleich zu Baseline im Mittel um 1,61 (SD: 9,41) Punkte auf einen Mittelwert von 50,20 Punkte erhöht.

### *FACT-BMT*

Der FACT-BMT ist ein aus 47 Items bestehendes Messinstrument, der fünf Dimensionen der Lebensqualität bei Personen nach einer Knochenmarktransplantation erfasst; er setzt sich aus dem generischen FACT-G und der 23 Items umfassenden BMT-Subskala zusammen.

Die BMT-Subskala beinhaltet 23 Items und eine Maximalpunktzahl von 40 Punkten, der FACT-BMT-Gesamtscore hat 148 Punkte. Die eingesetzte BMT-Subskala kann nicht als validiert angesehen werden und wird daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die Darstellung der Ergebnisse wird auf den FACT-G-Score beschränkt, welcher die BMT-Subskala nicht einbezieht. Der FACT-G wird auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr) durch Selbsteinschätzung der Patienten und auf eine Gesamtskala von 0 bis 108 transformiert, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand abbildet.

Die Erhebung des FACT-BMT erfolgte in der Studie HGB-207 zu Baseline sowie nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten. Die Studie war zum Zeitpunkt der Erstellung der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Die Ergebnisse werden berücksichtigt, sofern die Daten von mindestens 70 % der Studienteilnehmenden vorliegen. Die Rücklaufquote für den FACT-BMT lag ausschließlich zu den Monaten 6 und 12 bei über 70 %. Im Beschluss ist jeweils der zuletzt erhobene Wert mit einer Rücklaufquote von über 70 % dargestellt.

Im Mittel hat sich der Wert des FACT-G-Gesamtscore nach 12 Monaten im Vergleich zur Baseline um 4,62 (SD: 14,22) Punkte auf einen Mittelwert von 97,95 Punkten erhöht.

Die Veränderungen in der Endpunktkategorie Lebensqualität wurden deskriptiv beschrieben und es erfolgte keine Beurteilung der klinischen Relevanz. Ohne vergleichende Daten sind keine Aussagen über Veränderungen der Lebensqualität, gemessen mittels PedsQL, SF-36 und FACT-BMT, möglich.

Zusammenfassend lassen sich aus den Ergebnissen zu den Endpunkten der Lebensqualität daher keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

### Nebenwirkungen

In den vorgelegten Studien wurden keine Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen beobachtet.

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten bei fast allen Patienten in den Studien auf. Schwere UE des Grades  $\geq 3$  traten bei 93,8 % der Teilnehmenden in Studie HGB-207 sowie bei 100 % bzw. 91 % der Studienteilnehmenden der Studien HGB-205 bzw. HGB-204 auf. Es handelte sich hierbei vorrangig um UE der Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ sowie „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Hämatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen sind charakteristisch für die vor Verabreichung von Betibeglogene autotemcel durchgeführte myeloablative Therapie. Schwerwiegende UE (SUE) traten bei 56,3 % der Patienten der Studie HGB-207 und bei 75 % bzw. 54,5 % der Patienten der Studien HGB-205 und HGB-204 auf.

Eine abschließende Einschätzung des Nebenwirkungsprofils von Betibeglogene autotemcel ist aufgrund der begrenzten Daten zur Langzeitsicherheit und aufgrund fehlender vergleichender Daten nicht möglich. Aussagen zum langfristigen Nebenwirkungsprofil, insbesondere bezüglich eines möglicherweise auftretenden Risikos für eine Insertionsmutagenese, die potenziell zur Entwicklung einer Malignität führen kann, können ohne Langzeitdaten zum Sicherheitsprofil, welche u.a. in der Nachbeobachtungsstudie LTF-303 erhoben werden sollen, nicht getroffen werden.

Aus den Daten zu den Nebenwirkungen lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Betibeglogene autotemcel für die Behandlung von Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie (TDT), die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, wurden Daten der offenen, unkontrollierten, laufenden Phase-III-Studie HGB-207 und der offenen, unkontrollierten, abgeschlossenen Phase I/II Dosisfindungsstudien HGB-205 und HGB-204, sowie Daten zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit der offenen, unkontrollierten, laufenden Phase III Studie HGB-212 und ergänzend Daten der laufenden Follow-up-Studie LTF-303 herangezogen. Aus den Studien ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, zur Lebensqualität, sowie zu Nebenwirkungen.

Außer zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit, lassen sich aufgrund fehlender vergleichender Daten für keinen in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkt Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Für die Transfusionsunabhängigkeit wird auf Endpunktebene ein sehr deutlicher Vorteil von einer Behandlung mit Betibeglogene autotemcel gegenüber dem erwarteten natürlichen Krankheitsverlauf in Bezug auf das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel, der Vermeidung der Anämie, abgeleitet.

Es kann jedoch keine Einschätzung vorgenommen werden, in welchem Ausmaß die bei einem Großteil der Patienten gezeigte Transfusionsunabhängigkeit zu einer Vermeidung von Komplikationen, die sich aus den bereits erfolgten regelmäßigen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten ergeben können, führt. Insbesondere bleibt unklar, inwieweit für Patienten mit erlangter Transfusionsunabhängigkeit weiterhin eine Eisenchelatherapie notwendig ist. Den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ist zu entnehmen, dass nur 13 von 32 Patienten (40,6%) der Studien HGB-204, HGB-205, HGB-207 und HGB-212 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 12.06.2019 eine Chelattherapie absetzen konnten (operationalisiert als Absetzen einer Chelattherapie für mindestens sechs Monate).

In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Betibeglogene autotemcel festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

#### Aussagekraft der Nachweise

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der offenen, unkontrollierten Studien HGB-204, HGB-205 und HGB-207, sowie die Ergebnisse zum Endpunkt TI der Studie HGB-212 berücksichtigt.

Da es sich bei allen vorgelegten Studien um Studien ohne Kontrollarm handelt, wird von einem grundsätzlich hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Aufgrund der geringen Anzahl und der anhand umfassender Ein- und Ausschlusskriterien engen Auswahl der in die Studien eingeschlossenen Patienten verbleiben darüber hinaus Unsicherheiten bezüglich des Anteils an Patienten im Anwendungsgebiet, die nach Behandlung mit Betibeglogene autotemcel eine Transfusionsunabhängigkeit erlangen und bezüglich der Dauerhaftigkeit der Transfusionsunabhängigkeit. Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus den bisher fehlenden Daten zur Langzeitsicherheit einer Behandlung mit Betibeglogene autotemcel.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

### **2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Betibeglogene autotemcel findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Die Behandlung mit Betibeglogene autotemcel stellt einen neuartigen Therapieansatz dar, dessen langfristige Effekte, insbesondere hinsichtlich des Sicherheitsprofils und einer dauerhaften Transfusionsunabhängigkeit der Patienten, derzeit nicht vollumfänglich beurteilt werden können. Mit der vorliegenden Befristung soll ermöglicht werden, weitergehende Evidenz zu langfristigen Effekten von Betibeglogene autotemcel für patientenrelevante Endpunkte in die Nutzenbewertung einbeziehen zu können.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung sollen die finalen Ergebnisse der Studien HGB-207 und HGB-212, sowie die 5 Jahres- follow-up Daten der Studie LTF-303 eingereicht werden.

In Anlehnung an die Auflagen der EMA sollten für die erneute Nutzenbewertung darüber hinaus Daten zur langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Betibeglogene autotemcel bei Patienten ab 12 Jahren mit TDT, die keinen  $\beta^0/\beta^0$  Genotyp haben, auf der Grundlage einer Registerstudie eingereicht werden. In der Registerstudie sollten Daten aus dem Produktregister REG-501 mit Daten von Patienten aus einem etablierten europäischen Register verglichen werden, welche mit Transfusionen behandelt wurden.

Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 15. Mai 2025 als angemessen.

Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für Betibeglogene autotemcel erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Betibeglogene autotemcel einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Betibeglogene autotemcel aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 6 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Zynteglo® mit dem Wirkstoff Betibeglogene autotemcel. Betibeglogene autotemcel wurde als Orphan-Drug unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen und ist indiziert für die „Behandlung von Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -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.“

Für die Nutzenbewertung von Betibeglogene autotemcel wurden Daten der offenen, unkontrollierten, laufenden Phase-III-Studie HGB-207 und der offenen, unkontrollierten, abgeschlossenen Phase I/II Dosisfindungsstudien HGB-205 und HGB-204, sowie Daten zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit der offenen, unkontrollierten, laufenden Phase III Studie HGB-212 und ergänzend Daten der laufenden Follow-up-Studie LTF-303 herangezogen. Aus den Studien ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, zur Lebensqualität, sowie zu Nebenwirkungen.

Außer zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit, lassen sich aufgrund fehlender vergleichender Daten für keinen in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkt Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Für die Transfusionsunabhängigkeit wird auf Endpunktebene ein sehr deutlicher Vorteil von einer Behandlung mit Betibeglogene autotemcel gegenüber dem erwarteten natürlichen Krankheitsverlauf in Bezug auf das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel, der Vermeidung der Anämie, abgeleitet.

Unklar bleibt jedoch, in welchem Ausmaß die bei einem Großteil der Patienten gezeigte Transfusionsunabhängigkeit zu einer Vermeidung von Komplikationen, die sich aus den bereits erfolgten regelmäßigen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten ergeben können, führt und inwieweit für Patienten mit erlangter Transfusionsunabhängigkeit weiterhin eine Eisenchelatherapie notwendig ist.

Da es sich bei allen vorgelegten Studien um Studien ohne Kontrollarm handelt, wird von einem grundsätzlich hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen. Darüber hinaus verbleiben auf Basis der vorhandenen Daten nach Behandlung mit Betibeglogene autotemcel Unsicherheiten bezüglich des Anteils an Patienten im Anwendungsgebiet, die eine Transfusionsunabhängigkeit erlangen können, bezüglich der Dauerhaftigkeit der Transfusionsunabhängigkeit und bezüglich der Langzeitsicherheit.

In der Gesamtschau verbleibt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Der Beschluss ist bis zum 15. Mai 2025 befristet.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zur Patientenzahl zugrunde. Die angegebene Patientenzahl ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet.

Da die  $\beta$ -Thalassämie bisher in Deutschland nicht systematisch erfasst wird, zieht der Unternehmer zunächst eine Routinedatenanalyse auf Basis der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) heran. Im nächsten Schritt berechnet der Unternehmer auf Basis von Publikationen den Anteil an Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp aufweisen und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht. In seiner Herleitung vernachlässigt der Unternehmer jedoch das Kriterium der Eignung für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation. Darüber hinaus ist der Anteil von 47 % an Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp aufweisen anhand der angegebenen Publikationen nicht nachvollziehbar. Es ist daher von einer Überschätzung der vom Unternehmer angegebenen Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation auszugehen.

### **2.3 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](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  $\beta$ -Thalassämie verfügen.

Gemäß deutscher Produktinformation muss der Zulassungsinhaber sicherstellen, dass über die routinemäßigen Maßnahmen der Risikominimierung hinaus ein System zur Verteilungskontrolle von Zynteglo besteht. Um die Rückverfolgung der Zellen des Patienten und des hergestellten Arzneimittels zwischen dem behandelnden Krankenhaus und der Produktionsstätte sicherzustellen, soll Zynteglo nur durch vom Zulassungsinhaber qualifizierte Behandlungseinrichtungen zur Verfügung gestellt werden. Die Auswahl von Behandlungseinrichtungen erfolgt gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit nationalen Gesundheitsbehörden.

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.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2020).

Betibeglogene autotemcel wird entsprechend der Angaben in der Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Betibeglogene autotemcel	Einmalgabe	1	1	1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Betibeglogene autotemcel	5 – 20 × 10 <sup>6</sup> CD34+- Zellen/kg	5 – 20 × 10 <sup>6</sup> CD34+- Zellen/kg	1 Einzel-Infusionsbeutel	1	1 Einzel-Infusionsbeutel

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Betibeglogene autotemcel ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer zu Grunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)
Betibeglogene autotemcel	1 Einzel-Infusionsbeutel	1.874.250 €

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bei Betibeglogene autotemcel handelt es sich um ein Zellprodukt, welches aus autologen CD34+-Stammzellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine HSZ-Mobilisierung und Leukapherese notwendig. 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.

Vor der Behandlung mit Zynteglo ist laut Fachinformation eine vollständige myeloablative Konditionierung mit Busulfan durchzuführen. Für Patienten im Alter von  $\geq 18$  Jahren betrug die geplante Busulfan-Dosis 3,2 mg/kg/Tag, verabreicht als tägliche 3-stündige i. v.-Infusion für 4 Tage mit einem empfohlenen AUC-Zielwert 0 – 24 h von 3800 – 4500  $\mu\text{M} \cdot \text{min}$ . Für Patienten im Alter von 12 – 17 Jahren betrug die geplante Busulfan-Dosis 0,8 mg/kg, verabreicht als 2-stündige i. v.-Infusion alle 6 Stunden für insgesamt 16 Dosen mit einem empfohlenen AUC-Zielwert 0 – 6 h von 950 – 1125  $\mu\text{M} \cdot \text{min}$ .

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht von Erwachsenen 77,0 kg und von 12-Jährigen 47,1 kg).<sup>1</sup>

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Anwendungen	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
vollständige myelo-ablative Konditionierung mit Busulfan							
Busulfan 12-Jährige (0,8 mg/kg = 37,7 mg)	8 x 60 mg IFK	2.989,26 €	1,77 €	143,52 €	2.843,97 €	16 -	5.687,94 €
Busulfan Erwachsene (3,2 mg/kg = 246,4 mg)	8 x 60 mg IFK	2.989,26 €	1,77 €	143,52 €	2.843,97 €	4	8.531,91 €

<sup>1</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>



Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekeneinkaufspreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Anwendungen	Kosten/Patient/Jahr
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung							

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2020

### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

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**

Am 12. November 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Betibeglogene autotemcel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 17. Februar 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 3. März 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 24. März 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der

Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 5. Mai 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	24. Februar 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	17. März 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31. März 2020 7. April 2020 21. April 2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	5. Mai 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	14. Mai 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



### **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der 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:

## **Betibeglogene autotemcel**

Beschluss vom: 14. Mai 2020

In Kraft getreten am: 14. Mai 2020

BAnz AT 23.06.2021 B5

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. Mai 2019):**

Zynteglo wird angewendet für die Behandlung von Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -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  $\beta$ -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:<sup>1</sup>**

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  $\beta$ -Thalassämie, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben

---

<sup>1</sup> 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 (%)
<b>Mortalität</b>		
In allen vier Studien traten keine Todesfälle auf		

## Morbidität

Endpunkt <sup>1</sup>	Betibeglogene autotemcel			
	N <sup>2</sup>	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 <sup>3</sup>	Median (min; max)		
<i>Beobachtungszeit mit TI<sup>4,5,6</sup> (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 <sup>2</sup>	n (%)	Mittelwert (SD)	<u>Veränderung zu Baseline</u> Mittelwert (SD)
VAS des EQ-5D <sup>7</sup> (≥ 18 Jahre), 12 Monate				
HGB-207	15	7 <sup>8</sup> (77,7)	91,29 (6,32)	7,29 (10,44)
VAS des EQ-5D-Y <sup>7</sup> (≥ 12 und ≤ 17 Jahre), 6 Monate				
HGB-207	15	6 <sup>9</sup> (100)	93,3 (4,45)	24,5 (20,8)
<sup>1)</sup> 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. <sup>2)</sup> Bezogen auf die Transplant-Population <sup>3)</sup> Bezogen auf Patienten der Transplant-Population mit erreichter Transfusionsunabhängigkeit <sup>4)</sup> 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 <sub>0</sub> 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  $\geq 9$  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  $\geq 18$  Jahre; insgesamt 9 Patienten der Transplant-Population waren über 18 Jahre.
- 9) Rücklaufquote bezogen auf die Studienteilnehmenden im Alter ab 12 bis  $\leq 18$  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;; DDT: Transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie; TI: Transfusionsunabhängigkeit; VAS: Visuelle Analogskala

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt <sup>1</sup>	Betrieblogene autotemcel			
	N <sup>2</sup>	n (%)	Mittelwert (SD)	<u>Veränderung zu Baseline</u> Mittelwert (SD)
PedsQL – Gesamtscore <sup>3,6</sup> , 6 Monate				
HGB-207	15	6 <sup>4</sup> (100)	80,98 (13,93)	9,96 (24,30)
SF-36 – PCS <sup>3</sup> , 12 Monate				
HGB-207	15	7 <sup>5</sup> (77,7)	55,75 (3,86)	2,72 (2,81)
SF-36 – MCS <sup>3</sup> , 12 Monate				
HGB-207	15	7 <sup>5</sup> (77,7)	50,20 (7,75)	1,61 (9,41)
FACT-G-Gesamtscore, 12 Monate				
HGB-207	15	7 <sup>5</sup> (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 <math>\leq 18</math> Jahre; insgesamt 6 Patienten der Transplant-Population waren unter 18 Jahre.</p> <p>5) Rücklaufquote bezogen auf die Studienteilnehmenden im Alter <math>\geq 18</math> 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 <sup>1</sup>	HGB-205 N = 4 <sup>1</sup>	HGB-204 N = 11 <sup>1</sup>
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt	16 (100)	4 (100)	10 (90,9)
Schwere UE CTCAE-Grad $\geq 3$ , 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
<b>Schwere UE des CTCAE-Grades <math>\geq 3</math> mit einer Inzidenz <math>\geq 5</math> %, MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term</b>			
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	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)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	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)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	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)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	5 (31,3)	1 (25,0)	3 (27,3)

Endpunkt	Betrieblogene autotemcel		
	Patienten mit Ereignis n (%)		
	HGB-207 N = 16 <sup>1</sup>	HGB-205 N = 4 <sup>1</sup>	HGB-204 N = 11 <sup>1</sup>
Neutropenische Sepsis	2 (12,5)	0	0
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	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
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	1 (6,3)	1 (25,0)	1 (9,1)
Hypophosphatämie	1 (6,3)	1 (25,0)	0
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	1 (6,3)	1 (25,0)	3 (27,3)
Menstruation unregelmäßig	1 (6,3)	0	3 (27,3)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	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
<b>Vaskuläre Erkrankung</b>	1 (6,3)	0	1 (9,1)
Hypotonie	1 (6,3)	0	1 (9,1)
<b>SUE mit Inzidenz <math>\geq</math> 5 %, MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term</b>			
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	2 (12,5)	0	1 (9,1)
Thrombozytopenie	2 (12,5)	0	0
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	3 (18,8)	0	1 (9,1)
Leberkrankheit mit Venenokklusion	3 (18,8)	0	1 (9,1)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	3 (18,8)	2 (50,0)	3 (27,3)



Endpunkt	Betrieblogene autotemcel		
	Patienten mit Ereignis n (%)		
	HGB-207 N = 16 <sup>1</sup>	HGB-205 N = 4 <sup>1</sup>	HGB-204 N = 11 <sup>1</sup>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	2 (12,5)	1 (25,0)	1 (9,1)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	1 (6,3)	1 (25,0)	0
<b>Vaskuläre Erkrankung</b>	1 (6,3)	0	1 (9,1)

<sup>1</sup>) 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](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  $\beta$ -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 <sup>1</sup>	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:

<sup>1</sup> 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Dienstag, 23. Juni 2020  
BAnz AT 23.06.2020 B5  
Seite 1 von 6

### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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:

#### **Betibeglogene autotemcel**

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 β0/β0-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 die Abschnitte 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 G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 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 β0/β0-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:<sup>1</sup>

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 β0/β0-Genotyp haben

Mortalität

Endpunkt	Betibeglogene autotemcel	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)

Mortalität

In allen vier Studien traten keine Todesfälle auf

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



Morbidität

Endpunkt <sup>1</sup>	Betibegogene autotemcel			
	N <sup>2</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)		
<b>Transfusionsunabhängigkeit, TI</b>				
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 <sup>3</sup>	Median (min; max)		
<i>Beobachtungszeit mit TI<sup>4, 5, 6</sup> (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 <sup>2</sup>	n (%)	Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
<b>VAS des EQ-5D<sup>7</sup> (≥ 18 Jahre), 12 Monate</b>				
HGB-207	15	7 <sup>8</sup> (77,7)	91,29 (6,32)	7,29 (10,44)
<b>VAS des EQ-5D-Y<sup>7</sup> (≥ 12 und ≤ 17 Jahre), 6 Monate</b>				
HGB-207	15	6 <sup>9</sup> (100)	93,3 (4,45)	24,5 (20,8)

<sup>1</sup> Erhoben zum 12. Juni 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.

<sup>2</sup> Bezogen auf die Transplant-Population

<sup>3</sup> Bezogen auf Patienten der Transplant-Population mit erreichter Transfusionsunabhängigkeit

<sup>4</sup> 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<sub>0</sub> bis zur letzten Erhebung des Hb-Wertes.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> Skala von 0–100, ein höherer Wert entspricht einem besseren Gesundheitszustand.

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

<sup>9</sup> 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 <sup>1</sup>	Betibegogene autotemcel			
	N <sup>2</sup>	n (%)	Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
<b>PedsQL – Gesamtscore<sup>3, 6</sup>, 6 Monate</b>				
HGB-207	15	6 <sup>4</sup> (100)	80,98 (13,93)	9,96 (24,30)
<b>SF-36 – PCS<sup>3</sup>, 12 Monate</b>				
HGB-207	15	7 <sup>5</sup> (77,7)	55,75 (3,86)	2,72 (2,81)



Endpunkt <sup>1</sup>	Betrieblogene autotemcel			
	N <sup>2</sup>	n (%)	Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)
SF-36 – MCS <sup>3</sup> , 12 Monate				
HGB-207	15	7 <sup>5</sup> (77,7)	50,20 (7,75)	1,61 (9,41)
FACT-G-Gesamtscore, 12 Monate				
HGB-207	15	7 <sup>5</sup> (77,7)	97,95 (6,12)	4,62 (14,22)

<sup>1</sup> Erhoben zum 12. Juni 2019. Für die Studie HGB-207 handelt es sich dabei um den Interimsdatenschnitt.

<sup>2</sup> Bezogen auf die Transplant-Population

<sup>3</sup> Skala von 0–100, ein höherer Wert entspricht einem besseren Gesundheitszustand.

<sup>4</sup> Rücklaufquote bezogen auf die Studienteilnehmenden im Alter ab 12 bis ≤ 18 Jahre; insgesamt 6 Patienten der Transplant-Population waren unter 18 Jahre.

<sup>5</sup> Rücklaufquote bezogen auf die Studienteilnehmenden im Alter ≥ 18 Jahre; insgesamt 9 Patienten der Transplant-Population waren über 18 Jahre.

<sup>6</sup> Bewertung durch Patienten

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

#### Nebenwirkungen

Endpunkt	Betrieblogene autotemcel		
	Patienten mit Ereignis n (%)		
	HGB-207 N = 16 <sup>1</sup>	HGB-205 N = 4 <sup>1</sup>	HGB-204 N = 11 <sup>1</sup>
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



Endpunkt	Betriebbegleitende autotomcel		
	Patienten mit Ereignis n (%)		
	HGB-207 N = 16 <sup>1</sup>	HGB-205 N = 4 <sup>1</sup>	HGB-204 N = 11 <sup>1</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (18,8)	0	1 (9,1)
Leberkrankheit mit Venenokklusion	3 (18,8)	0	1 (9,1)
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)
<b>SUE mit Inzidenz ≥ 5 %, MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term</b>			
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)
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)

<sup>1</sup> ITT-Population (zulassungskonforme Population)

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TDT: Transfusionsabhängige  $\beta$ -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<sup>®</sup> (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](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  $\beta$ -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 <sup>2</sup>	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:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Busulfan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4 – 16	4 – 16	324 € – 1 296 €

<sup>2</sup> 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.





**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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

---

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Betibeglogene autotemcel zur Behandlung der  $\beta$ -Thalassämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. November 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Betibeglogene autotemcel eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 17. Februar 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 7. April 2020 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"*

##### **2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.1.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

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

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

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.03.2020 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Autologe CD34+ hämatopoetische Stammzellen**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).




## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme bluebird bio (Germany) GmbH

Datum	06.03.2020
Stellungnahme zu	<i>Betibeglogene autotemcel (Zynteglo™) - 2019-11-15-D-497</i>
Stellungnahme von	<i>bluebird bio (Germany) GmbH</i>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 53 Abschnitt 4. 2	<p><b><u>G-BA Nutzenbewertung</u></b></p> <p><b><u>Verzerrungspotenzial der Studien</u></b></p> <p><i>„Da es sich bei der pivotalen Phase-III-Zulassungsstudie HGB-207 sowie den beiden Phase-I/II-Dosisfindungsstudien HGB-205 und HGB-204 um Studien ohne Kontrollarm handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.“</i></p> <p><b><u>Stellungnahme bluebird bio</u></b></p> <p>bluebird bio stimmt dem G-BA zu, dass aufgrund des einarmigen Designs der Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212 von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen werden kann. Auf Endpunktebene trifft diese Aussage jedoch nicht für alle Endpunkte zu. Für die Endpunkte <b>Transfusionsunabhängigkeit</b> und <b>Transfusionsreduktion</b> ist aus folgenden Gründen von einem <b>niedrigen</b> Verzerrungspotenzial auszugehen:</p> <p>Bei der <math>\beta</math>-Thalassämie handelt es sich um eine erbliche Erkrankung, deren Ursache auf Mutationen innerhalb des <math>\beta</math>-Globin (HBB)-Gens zurückzuführen ist. Hierdurch kommt es zu einer beeinträchtigten Bildung der <math>\beta</math>-Globinkette des Hämoglobins (Hb) in den Retikulozyten, wodurch ein verfrühter Abbau der Retikulozyten im Knochenmark (Hämolyse) und schließlich die Ausbildung einer hämolytischen Anämie resultiert. Dieser Prozess wird insgesamt als ineffektive</p>	<p>Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der offenen, unkontrollierten Studien HGB-204, HGB-205 und HGB-207, sowie die Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit der Studie HGB-212 berücksichtigt.</p> <p>Da es sich bei allen vorgelegten Studien um Studien ohne Kontrollarm handelt, wird von einem grundsätzlich hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.</p> <p>Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit wurde in allen Studien erhoben. Eine Behandlung mit Betibeglogene autotemcel führte innerhalb der Studie HGB-204 bei 8 von 10 (80 %) Patienten und innerhalb der Studie HGB-205 bei 3 von 4 (75%) der Patienten zu einer Transfusionsunabhängigkeit. In der Studie HGB-207 konnte zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts bei 13 von 15 (86,7 %)</p>

Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erythropoese bezeichnet und gilt als charakteristisches Merkmal der <math>\beta</math>-Thalassämie (1).</p> <p>Die Standardtherapie der transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie ist die lebenslange Verabreichung regelmäßiger Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten, ohne welche die Patienten schwere Komplikationen erleiden und bereits in der frühen Kindheit versterben würden. Das klinische Bild der <math>\beta</math>-Thalassämie bleibt aufgrund der genetischen Ursache ein Leben lang bestehen oder verschlechtert sich aufgrund der Nebenwirkungen der Transfusions- und Chelatherapie mit zunehmendem Alter. Die Transfusionsabhängigkeit bleibt lebenslang bestehen und es kann nicht spontan zur Bildung bedeutsamer Mengen an Hämoglobin kommen.</p> <p>Eine durch bluebird bio durchgeführte Analyse zur transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie, basierend auf einer Krankenhaus-Episoden-Statistik-Datenbank (HES) des National Health Service (NHS) in Großbritannien, zeigte, dass Patienten, die chronische Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten erhielten, über einen 10 Jahres-Zeitraum hinweg dauerhaft Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten erhielten. Lediglich von 1,1 % der Patienten wurden in der Datenbank keine weiteren Transfusionen berichtet, was jedoch vermutlich durch systematische Gründe innerhalb der Datenbank bedingt ist (z. B: Wechsel des behandelnden Krankenhauses und Zuordnung einer neuen Identifikationsnummer) (2).</p> <p>Eine spontane Heilung der Erkrankung ist aufgrund der genetischen Ursache der <math>\beta</math>-Thalassämie nicht möglich.</p>	<p>Patienten (davon 14 Patienten mit erforderlicher Nachbeobachtungszeit) eine Transfusionsunabhängigkeit festgestellt werden, in der Studie HGB-212 trifft dies auf 1 von 4 (25,0 %) Patienten zu, davon haben 2 die erforderliche Nachbeobachtungsdauer bereits erreicht. Für die Mehrheit (im Mittel ca. 80 %) der Patienten der Studien HGB-204, HGB-205 und HGB-207 konnte folglich nach einer Behandlung mit Betibeglogene autotemcel eine Transfusionsunabhängigkeit festgestellt werden. Die mediane Beobachtungsdauer beträgt 19 bis 56 Monate. Für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit wurden weder direkte noch indirekte Vergleiche vorgelegt. Aufgrund des bekannten natürlichen Verlaufs der Erkrankung ist jedoch nicht davon auszugehen, dass Patienten, die unter einer transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie leiden, im natürlichen Verlauf ihrer Erkrankung spontan klinisch relevant höhere Hämoglobinwerte erlangen und/oder unabhängig von regelmäßigen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten werden. Aus den Daten zur Transfusionsunabhängigkeit lässt sich daher ein sehr deutlicher Vorteil von einer Behandlung mit</p>

Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die durch die Behandlung mit Betibeglogene autotemcel erreichte Transfusionsunabhängigkeit in der absoluten Mehrheit der Patienten ist daher ein dramatischer, bisher nicht erreichter Effekt im Anwendungsgebiet der Patienten, für die kein HLA-kompatibler verwandter Spender für eine HSZT zur Verfügung steht.</p> <p>Selbst im Falle einer kontrollierten Studie hätten Teilnehmer in einem mit Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten behandelten Kontrollarm als einzig verfügbare Therapieoption für Patienten im Anwendungsgebiet keine biologisch und medizinisch erklärbare Möglichkeit, die Endpunkte Transfusionsunabhängigkeit oder Transfusionsreduktion zu erreichen. Der in den bewertungsrelevanten Studien beobachtete Effekt von Betibeglogene autotemcel auf die Transfusionshäufigkeit/-abhängigkeit kann nicht als allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar angesehen werden, da das relative Risiko in einer vergleichenden Analyse immer den vom IQWiG als Orientierungswert angegebenen Wert von 10 übersteigen würde (3).</p> <p>Aufgrund dessen führt ein einarmiges Studiendesign nicht zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Transfusionsunabhängigkeit und Transfusionsreduktion.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist für die Endpunkte Transfusionsunabhängigkeit und Transfusionsreduktion nicht durch das einarmige Design erhöht, da die Patienten im AWG aufgrund der genetischen</p>	<p>Betibeglogene autotemcel gegenüber dem erwarteten natürlichen Krankheitsverlauf in Bezug auf das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel, der Vermeidung der Anämie, ableiten.</p>

Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ursache der $\beta$ -Thalassämie nicht spontan transfusionsunabhängig werden können und Patienten in einem Kontrollarm den primären Endpunkt nicht erreichen könnten. Die durch Betibeglogene autotemcel erreichte Transfusionsunabhängigkeit stellt für die Patienten im AWG eine bisher nicht erreichte, dramatische Verbesserung des Gesundheitszustandes dar.	
S. 25 Tabelle 8	<p><b><u>G-BA Nutzenbewertung</u></b></p> <p><u>Bewertung der Operationalisierung des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit</u></p> <p><i>„Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar. Es fehlt die medizinische Rationale bzw. Herleitung des Grenzwerts für den durchschnittlichen Hb-Wert von <math>\geq 9</math> g/dl.“</i></p> <p><b><u>Stellungnahme bluebird bio</u></b></p> <p>Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit wurde in den Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212 definiert durch einen kontinuierlichen Zeitraum von mindestens zwölf Monaten ohne den Erhalt von einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten und einem gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von <math>\geq 9</math> g/dl zu jeder Zeit nach der Infusion mit Betibeglogene autotemcel.</p> <p>Der Grenzwert für den durchschnittlichen Hb-Wert von <math>\geq 9</math> g/dl beruht auf deutschen und international gültigen Leitlinien.</p>	<p>Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit (TI) ist definiert als kontinuierlicher Zeitraum von mindestens 12 Monaten ohne den Erhalt von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und einem gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von <math>\geq 9</math> g/dl zu jeder Zeit nach der Infusion mit Betibeglogene autotemcel.</p> <p>Eine langfristige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da dadurch das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel der Vermeidung der Anämie erreicht werden kann.</p>

Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>So empfiehlt die internationale Leitlinie der Thalassaemia International Federation (TIF) einen Basis-Hb-Wert von 9 - 10,5 g/dl als Ziel der Transfusionstherapie. Ein Hämoglobin-Wert <math>\geq 9</math> g/dl erlaubt ein normales Wachstum und normale physische Aktivitäten und supprimiert die ineffektive Erythropoese bei bestmöglicher Begrenzung der Eisenüberladung (1).</p> <p>Gemäß der deutschen Leitlinie der DGHO ist eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten unter anderem bei einem Absinken des Hb-Wertes unter 8 g/dl indiziert. Durch regelmäßige Transfusionen soll ein Basis-Hb-Wert von 9,5 - 10,5 g/dl erreicht werden (4).</p> <p>Ohne kausale Therapie ist ein Hämoglobingehalt von 9 g/dl für Patienten mit <math>\beta</math>-Thalassämie im Anwendungsgebiet nur durch Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten zu erreichen (siehe auch vorherigen Abschnitt).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Dieser Abschnitt dient der Klarstellung, eine Änderung wird nicht vorgeschlagen.</p>	
S. 41 Tabelle 15	<p><b><u>G-BA Nutzenbewertung</u></b></p> <p><b><u>Veränderung der Transfusionsunabhängigkeit im Studienverlauf</u></b></p> <p><i>„Tabelle 15: Veränderung der Transfusionsunabhängigkeit im Studienverlauf in den Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204; Transplant-Population“</i></p>	<p>Eine langfristige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da dadurch das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige</p>

Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Stellungnahme bluebird bio</u></b></p> <p>Da die Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten in die Studien eingeschlossen wurden und entsprechend auch die Behandlung mit Betibeglogene autotemcel zu unterschiedlichen Zeitpunkten stattfand, hatten zum Zeitpunkt des im Dossier dargestellten 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 in den Studien HGB-207 und HGB-212 noch nicht alle Patienten die für die Definition „transfusionsunabhängig“ notwendige Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten erreicht.</p> <p>So waren zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung 15 Teilnehmer der Studie HGB-207 mit Betibeglogene autotemcel behandelt worden (Transplant-Population), jedoch hatten nur 10 der Teilnehmer zu diesem Zeitpunkt eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit erreicht, um die Definition der Transfusionsunabhängigkeit erfüllen zu können. In der Studie HGB-212 war der minimale Nachbeobachtungszeitraum zum Erreichen einer Transfusionsunabhängigkeit von keinem Studienteilnehmer erreicht worden (Maximale Nachbeobachtungszeit zum 2. Datenschnitt: 8,6 Monate).</p> <p>Im Rahmen der Stellungnahme reicht bluebird bio daher Daten eines weiteren Datenschnitts vom 02.12.2019 für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit nach (5).</p>	<p>Therapieziel der Vermeidung der Anämie erreicht werden kann.</p> <p>Der transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie liegt eine durch die deutlich reduzierte Produktion von funktionsfähigem <math>\beta</math>-Globin verursachten Anämie zugrunde, die häufige und lebenslange Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten erforderlich macht.</p> <p>Die erforderlichen Transfusionen können bei den Patienten darüber hinaus trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen. Weitere im Zusammenhang mit der Transfusionsunabhängigkeit (TI) stehende Endpunkte (z.B. die Zeit von der Infusion bis zum Erreichen der TI) werden im Beschluss nicht dargestellt, da sich aus den Daten keine Informationen ergeben, die über die Daten zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit hinausgehen.</p> <p>Ausgenommen hiervon ist die derzeit erfasste, mittlere Dauer der TI in den Studien, welche als Endpunkt „Beobachtungszeit mit TI“ ergänzend im</p>

Tabelle 1: Veränderung der Transfusionsunabhängigkeit im Studienverlauf in den Studien HGB-207 und HGB-212 zum Datenschnitt 02.12.2019

<b>Studie</b>	<b>HGB-207 N = 15<sup>a</sup></b>	<b>HGB-212 N = 4</b>
Anzahl Patienten (Transplant Population)	15	4
Patienten mit erreichter TI, n (%)		
Zu jeder Zeit	13 (86,67)	1 (25,0)
Zur letzten Studienuntersuchung	13 (86,67)	1 (25,0)
Beobachtungszeit mit TI (Monate)		
n (%)	13 (86,67)	1 (25,0)
Mittelwert (SD)	18,54 (4,73)	12,20 (n.a.)
Median (Min; Max)	19,20 (12,2; 27,0)	12,20 (12,2; 12,2)
Zeit zwischen Infusion mit Betibeglogene autotemcel bis letzte Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten vor TI (Monate)		
n (%)	13 (86,67)	1 (25,0)
Mittelwert (SD)	0,98 (0,45)	1,41 (n.a.)
Median (Min; Max)	0,92 (0,5; 2,2)	1,41 (1,4; 1,4)

Beschluss abgebildet wird. Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit wurde in allen Studien erhoben.

Eine Behandlung mit Betibeglogene autotemcel führte innerhalb der Studie HGB-204 bei 8 von 10 (80 %) Patienten und innerhalb der Studie HGB-205 bei 3 von 4 (75%) der Patienten zu einer Transfusionsunabhängigkeit. In der Studie HGB-207 konnte zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts bei 13 von 15 (86,7 %) Patienten (davon 14 Patienten mit erforderlicher Nachbeobachtungszeit) eine Transfusionsunabhängigkeit festgestellt werden, in der Studie HGB-212 trifft dies auf 1 von 4 (25,0 %) Patienten zu, davon haben 2 die erforderliche Nachbeobachtungsdauer bereits erreicht. Für die Mehrheit (im Mittel ca. 80 %) der Patienten der Studien HGB-204, HGB-205 und HGB-207 konnte folglich nach einer Behandlung mit Betibeglogene autotemcel eine Transfusionsunabhängigkeit festgestellt werden. Die mediane Beobachtungsdauer beträgt 19 bis 56 Monate.

Für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit wurden weder direkte noch indirekte Vergleiche vorgelegt. Aufgrund des bekannten natürlichen Verlaufs der Erkrankung ist jedoch nicht davon auszugehen, dass Patienten, die unter einer transfusionsabhängigen  $\beta$ Thalassämie leiden, im natürlichen Verlauf ihrer Erkrankung spontan klinisch relevant höhere Hämoglobinwerte erlangen und/oder unabhängig von regelmäßigen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten werden.



Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="349 528 1339 1061"> <tr> <td data-bbox="349 528 734 794">Zeit zwischen Infusion mit Betibeglogene autotemcel bis Erreichen der TI (Monate)</td> <td data-bbox="741 528 1016 794"></td> <td data-bbox="1023 528 1339 794"></td> </tr> <tr> <td>n (%)</td> <td>13 (86,67)</td> <td>1 (25,0)</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>15,84 (0,88)</td> <td>15,70 (n.a.)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min; Max)</td> <td>15,50 (15,0; 17,9)</td> <td>15,70 (15,7; 15,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="349 794 734 1061">Gewichteter durchschnittlicher Hb-Wert (g/dl) während der TI</td> <td data-bbox="741 794 1016 1061"></td> <td data-bbox="1023 794 1339 1061"></td> </tr> <tr> <td>n (%)</td> <td>12,15 (0,55)</td> <td>12,66 (n.a.)</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>12,31 (11,2; 12,8)</td> <td>12,66 (12,7; 12,7)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min; Max)</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p data-bbox="349 1061 1339 1204">Ref: (5) a: Alle Patienten, die mindestens mobilisiert wurden. In der Studie HGB-207 wurde eine Patientin aufgrund von Schwangerschaft ausgeschlossen.</p> <p data-bbox="349 1204 1339 1369">Die folgende Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen die einzelnen Patienten im Anwendungsgebiet der Studien HGB-207 und HGB-212. Hier wird deutlich, dass mit dem neuen Datenschnitt in der Studie HGB-207 mehr Patienten die erforderliche Nachbeobachtungszeit zur Analyse des Endpunkts</p>			Zeit zwischen Infusion mit Betibeglogene autotemcel bis Erreichen der TI (Monate)			n (%)	13 (86,67)	1 (25,0)	Mittelwert (SD)	15,84 (0,88)	15,70 (n.a.)	Median (Min; Max)	15,50 (15,0; 17,9)	15,70 (15,7; 15,7)	Gewichteter durchschnittlicher Hb-Wert (g/dl) während der TI			n (%)	12,15 (0,55)	12,66 (n.a.)	Mittelwert (SD)	12,31 (11,2; 12,8)	12,66 (12,7; 12,7)	Median (Min; Max)			<p>Aus den Daten zur Transfusionsunabhängigkeit lässt sich daher ein sehr deutlicher Vorteil von einer Behandlung mit Betibeglogene autotemcel gegenüber dem erwarteten natürlichen Krankheitsverlauf in Bezug auf das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel, der Vermeidung der Anämie, ableiten.</p>
Zeit zwischen Infusion mit Betibeglogene autotemcel bis Erreichen der TI (Monate)																												
n (%)	13 (86,67)	1 (25,0)																										
Mittelwert (SD)	15,84 (0,88)	15,70 (n.a.)																										
Median (Min; Max)	15,50 (15,0; 17,9)	15,70 (15,7; 15,7)																										
Gewichteter durchschnittlicher Hb-Wert (g/dl) während der TI																												
n (%)	12,15 (0,55)	12,66 (n.a.)																										
Mittelwert (SD)	12,31 (11,2; 12,8)	12,66 (12,7; 12,7)																										
Median (Min; Max)																												

Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Transfusionsunabhängigkeit erreicht haben (Abbildung 1): fünf Patienten (11 bis 15) waren zum Zeitpunkt des im Dossier präsentierten Datenschnittes vom 12.06.2019 zwar bereits mit Betibeglogene autotemcel behandelt worden, jedoch hatten sie einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt des neuen Datenschnittes erreichten vier dieser Patienten (11 bis 14) die erforderliche Nachbeobachtungszeit und waren transfusionsunabhängig. Ein Patient (15) hatte noch keine ausreichende Nachbeobachtungszeit für die Analyse der Transfusionsunabhängigkeit.</p> <p>Die Daten des neuen Datenschnittes vom 02.12.2019 werden auch in Tabelle 1 präsentiert. Abbildung 2 zur Studie HGB-212 zeigt noch einmal deutlich, dass die unterschiedlichen Einschlusszeitpunkte der Patienten die auswertbare Population des Endpunktes limitieren: von vier Patienten im Anwendungsgebiet waren nur zwei ausreichend lange nachbeobachtet, um die Transfusionsunabhängigkeit beurteilen zu können. Auch diese Daten des Datenschnittes vom 02.12.2019 sind in Tabelle 1 präsentiert.</p>	

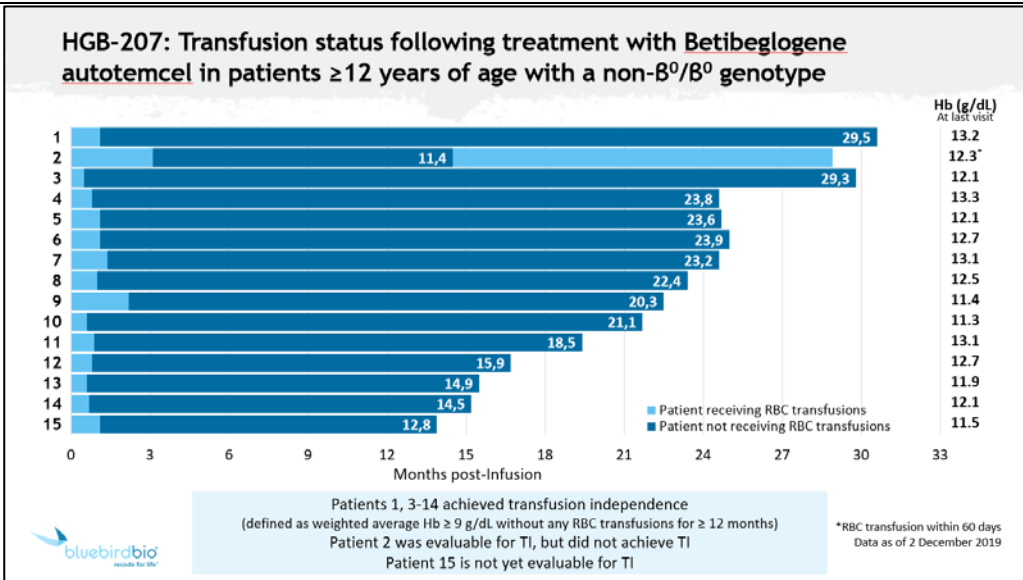


Abbildung 1: Swim Lane Plot des Transfusionsstatus in der Studie HGB-207 (Transplant Population)

In der Studie HGB-207 waren zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts (02.12.2019) 13 von 15 Patienten der Transplant-Population (86,67 %) transfusionsunabhängig.

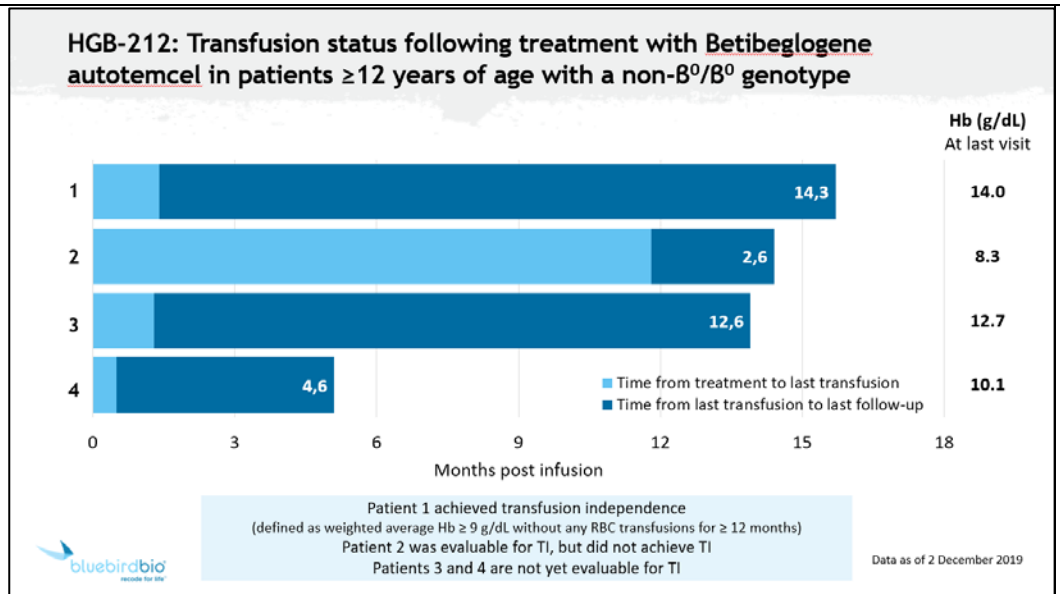


Abbildung 2: Swim Lane Plot des Transfusionsstatus in der Studie HGB-212 (Transplant Population)

In der Studie HGB-212 hatten zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts (02.12.2019) zwei Patienten den notwendigen Nachbeobachtungszeitraum erfüllt. Von diesen erreichte einer die Transfusionsunabhängigkeit

Vorgeschlagene Änderung:

bluebird bio reicht in der vorliegenden Stellungnahme einen neuen Datenschnitt vom 02.12.2019 für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit zur Ableitung eines Zusatznutzens ein, der zeigt, dass mit längerer Beobachtungszeit weitere Patienten eine Transfusionsunabhängigkeit erreichten.

Der neue Datenschnitt soll Einklang in die Nutzenbewertung finden und für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 8 Tabelle 1	<p><b><u>G-BA Nutzenbewertung</u></b></p> <p><b><u>Studie HGB-212</u></b></p> <p><i>„Laufende offene, einarmige Studie (Phase III) mit 24-monatiger Laufzeit. Der Einschluss von Personen mit einem <math>\beta^0/\beta^0</math> Genotyp entspricht nicht dem AWG gemäß FI. Zudem wurden entsprechend der Ein-/Ausschlusskriterien des Studienprotokolls Personen mit Vorliegen einer Mutation charakterisiert als non-<math>\beta^0</math> (z. B. <math>\beta^+</math>, <math>\beta^E</math>, <math>\beta^C</math>) auf mindestens einem HBB-Allel ausgeschlossen. Im Zusammenhang mit dieser Studie, wird die HBB-Mutation IVS I-110 (G-&gt;A) (Human Genome Variation Society (HGVS)-Nomenklatur HBB:c-93-21G&gt;A) als äquivalent zu einer <math>\beta^0</math>-Mutation betrachtet.“</i></p> <p><b><u>Stellungnahme bluebird bio</u></b></p> <p>Es gibt eine große Spannweite an bekannten Mutationen im <math>\beta</math>-Globin-Gen. Mutationen, bei denen kein <math>\beta</math>-Globin mehr produziert wird, werden als <math>\beta^0</math>-Mutationen bezeichnet. Mutationen, die eine Reduktion der <math>\beta</math>-Globin-Produktion bewirken, werden als <math>\beta^+</math>- oder non-<math>\beta^0</math>-Mutationen bezeichnet. Patienten mit einer non-<math>\beta^0/\beta^0</math>-Mutation produzieren per Definition eine gewisse Menge endogenes <math>\beta</math>-Globin, wobei das Ausmaß der endogenen <math>\beta</math>-Globin-Synthese sich je nach Mutation und Kombination der Mutationen auf den Allelen unterscheiden kann. Eine Übersicht über alle bekannten Genotypen liefert die multizentrische internationale Datenbank humaner Hämoglobin-Varianten und Thalassämien (HbVar) aus der hervorgeht, dass es sich bei der hier in Frage stehenden Mutation IVS-I-110 um eine <math>\beta^+</math>-Mutation handelt (6-9). Einige non-<math>\beta^0</math>-Mutationen,</p>	<p>Die Studie HGB-212 ist eine laufende offene, einarmige Studie (Phase III), in die Patienten im Alter bis einschließlich 50 Jahre mit einer transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie eingeschlossen wurden.</p> <p>Die Studie war zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es waren noch keine Studienergebnisse verfügbar. Patienten mit einer anderen Mutation als <math>\beta^0</math> auf einem Allel wurden ausgeschlossen, mit Ausnahme der IVS-I-110 Mutationen. Patienten mit einem <math>\beta^0/\beta^0</math> Genotyp entsprechen nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet.</p> <p>Da 4 Patienten, die mit Betibeglogene autotemcel infundiert wurden, eine IVS-I-110 Mutation auf einem HBB-Allel aufweisen und von der Zulassung von Betibeglogene autotemcel umfasst sind, werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit für diese Patienten in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wie die IVS-I-110 führen nur zur Produktion einer minimalen Menge an <math>\beta</math>-Globin. Das resultierende Krankheitsbild gleicht im Schweregrad daher dem einer <math>\beta^0</math>-Mutation.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung war die IVS-I-110-Mutation aufgrund Ihrer Prävalenz in Italien und Griechenland von Interesse. Aufgrund des schweren Krankheitsbilds, das dem einer vorliegenden <math>\beta^0</math>-Mutation gleicht, wurde Patienten mit einer homozygoten IVS-I-110/IVS-I-110-Mutation oder einer IVS-I-110/ <math>\beta^0</math>-Mutation in die Studie HGB-212 eingeschlossen. Bei einem heterozygoten Vorliegen in Kombination mit einer non-<math>\beta^0</math>-Mutation, konnten die Patienten in die Studie HGB-207 eingeschlossen werden. Diese Zuordnung wurde auch im Rahmen der Zulassung mit der EMA diskutiert und eine Beschreibung wurde in den EPAR aufgenommen (10).</p> <p>In die Studie HGB-212 wurden insgesamt vier Patienten mit einer IVS-I-110 Mutation eingeschlossen. Der G-BA hat diese Mutation unter Bezugnahme auf das Protokoll der Studie den <math>\beta^0</math>-Mutationen zugeordnet. bluebird bio stellt hierzu klar, dass es sich bei der IVS-I-110-Mutation, wie oben beschrieben, genotypisch um eine non-<math>\beta^0</math>-Mutation handelt. Das Anwendungsgebiet von Betibeglogene autotemcel umfasst alle <math>\beta</math>-Thalassämie-Patienten ab 12 Jahren, die keinen <math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp haben. Dies umfasst alle non-<math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotypen, inklusive aller non-<math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotypen mit IVS-I-110-Mutation, unabhängig ob diese homozygot oder heterozygot vorliegt.</p> <p>In den aktuellen Studienprotokollversionen der HGB-212 wurde zur Vermeidung von Unklarheiten der Titel, die Synopse, die Studienrationale und die Endpunkte</p>	

Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hinsichtlich einer Klarstellung bezüglich der IVS-I-110-Mutation wie folgt angepasst (11, 12):</p> <p><i>„Die IVS-I-110-Mutation ist eine schwere non-β<sup>0</sup>-Mutation mit einer vernachlässigbaren β-Globin-Produktion ähnlich der eines β<sup>0</sup>-Allels (Borgna-Pignatti und Galanello 2009). Aufgrund ihrer Schwere wurde die IVS-I-110-Mutation in der Studie HGB-212 zusammen mit der β<sup>0</sup>-Mutation gruppiert. Patienten mit einer (heterozygoten) β<sup>0</sup>/IVS-I-110 Mutation oder einer (homozygoten) IVS-I-110/IVS-I-110-Mutation wurden und werden in diese Studie eingeschlossen. Diese Aktualisierung dient nur der Klarstellung und beeinflusst nicht die Patienten, die Studiendurchführung oder Analyse.“</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Da es sich bei der IVS-I-110-Mutation um eine β<sup>+</sup>-Mutation bzw. non-β<sup>0</sup>-Mutation handelt, liegen die Patienten der Studie HGB-212, die diese Mutation aufweisen, im Anwendungsgebiet von Betibeglogene autotemcel. Die Studie HGB-212 ist daher relevant für die Nutzenbewertung und die Ergebnisse dieser Patienten sind im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	
S. 22 Abschnitt 2.3.1	<p><b><u>G-BA Nutzenbewertung</u></b></p> <p><b><u>Endpunkt Transfusionsreduktion</u></b></p> <p><i>„Es wurde nicht ausreichend dargelegt, inwiefern eine teilweise Reduktion des Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten patientenrelevant ist. Die Abgrenzung einer 100%igen Transfusionsreduktion gegenüber der</i></p>	<p>Eine langfristige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin</p>

Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Operationalisierung des Endpunktes „Transfusionsunabhängigkeit“ konnte den Studienunterlagen nicht entnommen werden. Der Endpunkt „Transfusionsreduktion“ wird daher nicht als patientenrelevant betrachtet.“</i></p> <p><b><u>Stellungnahme bluebird bio</u></b></p> <p>Die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten sowie die damit einhergehende zunehmende Eisenüberladung der Organe geht mit einer großen Anzahl verschiedener Komplikationen einher. Abwehrreaktionen des Immunsystems der Patienten gegen die Spenderzellen können unter anderem zu Lungenerkrankungen, Störungen von Organfunktionen, Kreislaufschock und Nierenversagen führen (4, 13-15). Eine schwerwiegende Folge der Transfusionstherapie ist die zunehmenden Eisenüberladung der Organe, die zu Störungen des Wachstums und der Geschlechtsreife, sowie zu einer Beeinträchtigung des Herzens (Herzmuskelschwäche und Herzrhythmusstörungen), der Leber (Leberfunktionsstörungen) und der endokrinen Drüsen (Insuffizienz der Nebenschilddrüse, Schilddrüse, Hirnanhangs- und Bauchspeicheldrüse) führen kann und wesentlich zur Morbidität und Mortalität der Patienten beiträgt (4, 14, 16). Mit jeder Transfusion wird dem Patienten mehr Eisen zugeführt. So enthält eine Transfusion von 420 ml Erythrozytenkonzentrat ungefähr 200 mg Eisen, dass ohne Eisenchelatherapie im Körper akkumuliert (1). Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie erhalten pro Jahr im Schnitt alle drei Wochen eine Transfusion (4) und die Menge des zusätzlichen Eisens liegt je nach benötigter Zahl an Transfusionen im Jahr zwischen 2,3 bis 15,1 g (1). Jede Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten, die der Patient</p>	<p>stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da dadurch das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel der Vermeidung der Anämie erreicht werden kann.</p> <p>Der transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie liegt eine durch die deutlich reduzierte Produktion von funktionsfähigem <math>\beta</math>-Globin verursachten Anämie zugrunde, die häufige und lebenslange Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten erforderlich macht. Die erforderlichen Transfusionen können bei den Patienten darüber hinaus trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.</p> <p>Weitere im Zusammenhang mit der Transfusionsunabhängigkeit (TI) stehende Endpunkte (z.B. die Zeit von der Infusion bis zum Erreichen der TI) werden im Beschluss nicht dargestellt, da sich aus den Daten keine Informationen ergeben, die über die Daten zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit hinausgehen. Ausgenommen hiervon ist die derzeit erfasste, mittlere Dauer der TI in den Studien,</p>



Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weniger benötigt, senkt die Aufnahmemenge neuen Eisens und somit auch die Menge an Eisen, die sich in Organen anreichert und durch eine Eisenchelatherapie wieder entfernt werden muss (siehe hierzu auch Kommentar zum Endpunkt Reduktion des Bedarfs zur Eisenelemination).</p> <p>Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit ist definiert durch einen Zeitraum von 12 Monaten, in dem der Patient keine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten erhielt <b>und</b> einen Hb-Wert <math>\geq 9</math> g/dl aufwies (siehe auch die Erläuterungen zu diesem Endpunkt in der vorliegenden Stellungnahme). In Abgrenzung hierzu war für den Endpunkt Transfusionsreduktion der Hb-Wert unerheblich. Erhoben wurde für diesen Endpunkt die Anzahl der Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und das Transfusionsvolumen (ml/kg/Jahr) zwischen Monat 6 und bis zur letzten Studienuntersuchung im Vergleich zu Baseline (definiert als die letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss). Eine Reduktion um 100 % entspricht demnach einer Transfusionsfreiheit.</p> <p>Die Patientenpopulation mit einer Reduktion um 100 % umfasst neben den Patienten, die auch nach der hier vorliegenden Definition des Endpunkts Transfusionsunabhängigkeit transfusionsunabhängig waren (also über einen Zeitraum von mindestens 12 Monate keine Transfusion erhielten und einen Hb-Wert <math>\geq 9</math> g/dl hatten) auch Patienten, die aufgrund des noch nicht erreichten Nachbeobachtungszeitraums von 12 Monaten für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit gemäß oben genannter Definition noch nicht auswertbar waren.</p> <p>Es ist weiterhin möglich, dass Patienten keine Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten mehr erhielten, obwohl ein Hb-Wert von 9 g/dl nicht</p>	<p>welche als Endpunkt „Beobachtungszeit mit TI“ ergänzend im Beschluss abgebildet wird.</p>

Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>überschritten wurde. In den Leitlinien ist zwar ein Hb-Wert von mehr als 9 g/dl als Therapieziel festgelegt, es ist aber möglich, dass einzelne Patienten auch mit einem geringfügig geringeren Hb-Wert symptomfrei sind oder den Zielwert knapp nicht erreichten. In diesem Fall kann nach ärztlichem Ermessen auf eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten mit den potenziellen Folgen wie Abwehrreaktionen des Immunsystems oder die fortschreitende Eisenüberladung von Organen verzichtet werden.</p> <p>Die Folgen einer regelmäßigen und dauerhaften Transfusionstherapie sind im Dossier und in der Nutzenbewertung des G-BA hinreichend beschrieben und der G-BA erkennt die Vermeidung dieser beim Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit als patientenrelevant an. Die gleichen Überlegungen treffen auch auf eine Reduktion des Transfusionsbedarf zu. Jede Verringerung der Transfusionsmenge verringert auch die transfusionsbezogenen Komplikationen und die Aufnahme von Eisen. Bei einer 100 %-igen Reduktion erhält der Patient keine Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten mehr und transfusionsbedingte Komplikationen und Nebenwirkungen entfallen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Endpunkt Transfusionsreduktion um 100% grenzt sich durch das Nicht-Berücksichtigen des Hb-Wertes vom Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit ab und ist aus den beschriebenen Gründen patientenrelevant und daher für die Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen.</p>	

Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22/23 Abschnitt 2.3.1	<p><b><u>G-BA Nutzenbewertung</u></b></p> <p><b><u>Endpunkt Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelemination</u></b></p> <p><i>„Die mit der Eisenüberladung einhergehenden unerwünschten Ereignisse (UE) wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst. Der Endpunkt basiert auf Laborparametern und wird nicht als patientenrelevant betrachtet.“</i></p> <p><b><u>Stellungnahme bluebird bio</u></b></p> <p>Die Eisenüberladung der Organe ist eine für den Patienten schwerwiegende Komplikation der Transfusionstherapie. Bereits nach zehn bis 15 Transfusionen führt das überschüssige Eisen zu einer Eisenüberladung der Organe, da Eisen durch den Körper nicht eigenständig ausgeschieden werden kann. Die Folgen sind eine Störung des Wachstums, der Geschlechtsreife sowie eine Beeinträchtigung des Herzens und der endokrinen Drüsen (4, 14). Durch die lebenslang notwendige Transfusionstherapie nimmt die Anzahl der Komplikationen im Laufe des Lebens der Patienten zu (17).</p> <p>Um das überschüssige Eisen aus den Organen zu entfernen, müssen die Patienten Arzneimittel zur Eisenelemination, sogenannte Chelatbildner, einnehmen. Wie in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben ist der Behandlungserfolg dabei von der Compliance des Patienten abhängig und die nötigen Zeiträume zur Elimination sind lang. Die häufigsten eingesetzten Chelatbildner sind Deferoxamin, Deferasirox und Deferipron. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Deferoxamin gehören Kopfschmerzen, Übelkeit, Urtikaria,</p>	<p>Die Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelemination wurde durch den Anteil an Personen operationalisiert, die eine Chelattherapie nach der Behandlung mit Zynteglo für mindestens 6 Monate abgesetzt haben, und durch den Anteil an Personen, die mit einer Phlebotomie zu jeder Zeit während der Studie begonnen haben.</p> <p>Der Endpunkt wird nicht als per se patientenrelevant betrachtet.</p>

Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Arthralgie, Myalgie und Fieber (18). Auch der Chelatbildner Deferasirox hat eine Reihe von möglichen Nebenwirkungen. Häufig bis gelegentlich auftretend sind Kopfschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, gastrointestinale Blutungen, Hautausschlag, Fieber, Ödeme, Müdigkeit, Schwindel, Taubheit, Makulopathie und Katarakt (19). Sehr häufige oder häufige Nebenwirkungen des Chelatbildners Deferipron sind Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Chromaturie, Diarrhö, Kopfschmerz, Neutropenie, Agranulozytose, Arthralgie, Appetitzunahme und Mattigkeit (20).</p> <p>Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine unbehandelte Eisenüberladung zu schwerwiegenden Komplikationen bis hin zum Tod führt. So ist die durch die Eisenüberladung bedingte Kardiomyopathie mit ihren Komplikationen wie Links- und Rechtsherzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und Perikarditis die Haupttodesursache von Patienten mit einer <math>\beta</math>-Thalassämie (4). Die für die transfusionsabhängigen Patienten daher dringend notwendige Therapie zur Eisenelimination ist jedoch mit teilweise starken Nebenwirkungen verbunden, die die Patienten in ihrer Lebensführung und Lebensqualität einschränken. Die Vermeidung dieser Nebenwirkungen ist direkt patientenrelevant.</p> <p>Die Entscheidung, eine Therapie zur Eisenelimination durchzuführen beruht nicht allein auf Laborparametern, sondern wird schon nach einer Verabreichung von 10-20 Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten empfohlen, bereits bevor größere Mengen an Eisenablagerungen Gewebeschäden verursachen können (1). Zudem spielen Patientenpräferenzen und eine Nutzen-Risikoabwertung bei der Entscheidung für eine Eiseneliminationstherapie eine Rolle (1).</p>	

Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Endpunkt Reduktion des Bedarfs zur Eisenelemination in den relevanten Studien bildet zum einen den Anteil an Studienteilnehmern ab, die eine Chelattherapie für mindestens sechs Monate nach der Infusion mit Betibeglogene autotemcel abgesetzt haben. Zum anderen wird im Dossier der Anteil an Studienteilnehmern dargestellt, der nach der Infusion mit Betibeglogene autotemcel mit einer Phlebotomie anstelle einer Chelattherapie begonnen hat. Durch das Absetzen der Chelattherapie wird neben den bekannten Nebenwirkungen und Spätfolgen der Eisenüberladung auch die Verpflichtung zur regelmäßigen Einnahme der chelatbildenden Arzneimittel vermieden, was für den Patienten unmittelbar erlebbar ist. Der Endpunkt ist daher als patientenrelevant einzustufen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Endpunkt Reduktion des Therapiebedarfs zur Eisenelemination bildet das Absetzen der Chelattherapie und damit vor allem die Vermeidung der Nebenwirkungen und Spätfolgen der Chelattherapie ab. Der Endpunkt ist daher als patientenrelevant einzustufen und für die Nutzenbewertung für Betibeglogene autotemcel heranzuziehen.</p>	
S. 56	<p><b><u>G-BA Nutzenbewertung</u></b></p> <p><u>Endpunkte zur Lebensqualität</u></p> <p><u>Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität</u></p>	<p>Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie HGB-207 mithilfe des PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory), SF-36 (Short-Form-36) und FACT-BMT</p>

Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Generell sind die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden. Für alle 3 Instrumente wurden die Ergebnisse nur deskriptiv beschrieben und es erfolgte keine Beurteilung der klinischen Relevanz. Zum Zeitpunkt des Interimsdatenschnitts der Studie HGB-207 lagen in der Altersgruppe <math>\geq 12</math> bis <math>\leq 18</math> Jahre keine Daten zu Monat 4 vor. In der Altersgruppe <math>\geq 18</math> Jahre erreichten insgesamt 3 Studienteilnehmende ein Follow-up von mindestens 24 Monaten. Vor diesem Hintergrund sowie bedingt durch die kurze Beobachtungsdauer und dem Fehlen einer externen Kontrolle können keine Aussagen über Veränderungen der Lebensqualität, gemessen mittels PedsQL, SF-36 und FACT-BMT, abgeleitet werden.“</i></p> <p><b><u>Stellungnahme bluebird bio</u></b></p> <p>bluebird bio begrüßt die Darstellung des G-BA zur patientenberichteten Lebensqualität für die Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote über 70 % und möchte die Gelegenheit nutzen, die Daten der Lebensqualität in Relation zu publizierten minimalen klinischen Relevanzschwellen (MCID) zu setzen.</p> <p><u>PedsQL</u></p> <p>Der G-BA stellt in seiner Nutzenbewertung die Ergebnisse des PedsQL Gesamtscores, des Summenscores für körperliche Gesundheit und des Summenscores für mentale Gesundheit sowohl für den patientenberichteten Fragebogen als auch den elternberichteten Fragebogen dar. Für den Gesamtscore wurde eine MCID von 4,3 bzw. 4,8 Punkten (patientenberichtet) oder 4,1 bzw. 5,16 Punkten (elternberichtet) publiziert (21, 22). In der Studie</p>	<p>(Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant) erhoben.</p> <p>Die Veränderungen in der Endpunktkategorie Lebensqualität wurden deskriptiv beschrieben und es erfolgte keine Beurteilung der klinischen Relevanz.</p> <p>Ohne vergleichende Daten sind keine Aussagen über Veränderungen der Lebensqualität, gemessen mittels PedsQL, SF-36 und FACT-BMT, möglich.</p> <p>Zusammenfassend lassen sich aus den Ergebnissen zu den Endpunkten der Lebensqualität daher keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p>

Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>HGB-207 zeigte sich sowohl im patientenberichteten als auch im elternberichteten Gesamtscore eine Veränderung zu Baseline, die über der Relevanzschwelle lag (9,96 Punkte bzw. 12,17 Punkte).</p> <p>Für den Summenscore für körperliche Gesundheit wurde eine MCID von 6,7 Punkten publiziert und für den mentalen Summenscore eine MCID von 5,3 Punkten berichtet (23, 24). Zu Monat 6 erreichten die Patienten sowohl in der Selbsteinschätzung als auch in der Fremdeinschätzung eine Verbesserung der körperlichen Gesundheit von 5,73 Punkten gegenüber der Baseline und erreichten somit Werte nahe der Relevanzschwelle. Im Bereich mentale Gesundheit lag die Verbesserung im Vergleich zu Baseline bei 12,22 Punkten (patientenberichtet) bzw. 14,67 Punkten (elternberichtet) und überschreitet die Relevanzschwelle mehr als zweifach.</p> <p>Die Patienten erfuhren durch die Behandlung mit Betibeglogene autotemcel also eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität gemessen am PedsQL. Dies spiegelt sich sowohl im patientenberichteten als auch im elternberichteten Fragebogen wider.</p> <p><u>SF-36</u></p> <p>Für den Fragebogen SF-36 übernimmt der G-BA die Veränderung zu Baseline des körperlichen Summenscores (PCS) und des mentalen Summenscores (MCS) für Monat 6 und 12 für die Nutzenbewertung.</p>	

Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die publizierte MCID liegt für beide Summenscores bei 3 Punkten (25). Der G-BA gibt in der Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel eine Relevanzschwelle von <math>\geq 5</math> Punkten an (26). Zu Monat 6 lag die Veränderung zu Baseline des MCS bei 5,66 Punkten und stellt damit eine klinisch relevante Verbesserung dar. Für die PCS wurde zu Monat 12 eine Veränderung zu Baseline um 2,72 Punkten und damit knapp unterhalb der MCID von 3 Punkten berichtet. Zu den anderen dargestellten Zeitpunkten bzw. Skalen wurden die Relevanzschwellen nicht überschritten, die Veränderung zur Baseline entspricht jedoch einer Verbesserung.</p> <p>Auch für den SF-36 zeigt sich eine Verbesserung zu Baseline, die teilweise die Relevanzschwelle überschreitet.</p> <p><u>FACT-G</u></p> <p>Für den vom G-BA herangezogenen FACT-G-Score werden verschiedene MCID berichtet, die zwischen 3 und 7 Punkten liegen und auf der Basis verschiedener Studien mit Krebspatienten hergeleitet wurden (27).</p> <p>In der Studie HGB-207 betrug die Veränderung des FACT-G zu Monat 6 bzw. 12 im Vergleich zur Baseline 4,8 bzw. 4,62 Punkte. Damit liegt die Verbesserung innerhalb des von Webster und Kollegen angegebenen Bereichs der klinischen Relevanz.</p>	



Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Durch die Behandlung mit Betibeglogene autotemcel konnte eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten erreicht werden, die teilweise klinische Relevanzschwellen überschritten hat. Die Endpunkte Lebensqualität sollen für die Herleitung des Zusatznutzen in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	
S. 30/31 Tabelle 9	<p><b><u>G-BA Nutzenbewertung</u></b></p> <p><b><u>Endpunkt FACT-BMT</u></b></p> <p><i>„Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar. Im SAP wird beschrieben, dass das Scoring des Fragebogens anhand der Originalpublikation zum FACT-BMT [22] erfolgt. Die Originalversion des FACT-BMT setzt sich aus dem FACT-G und 12 Items der BMT-Subskala zusammen, wobei nur 10 Items in den FACT-BMT-Gesamtscore einbezogen werden sollen. Der pU hat jedoch nicht die Originalversion des FACT-BMT eingesetzt, sondern Version 4, bei der die BMT-Subskala 23 Items umfasst. Im aktuellen Scoring Manual zu Version 4 [20] wird weiterhin empfohlen, nur die 10 Items der Ursprungsversion in die Berechnung einzubeziehen, wodurch sich eine Maximalpunktzahl von 148 für den FACT-BMT-Gesamtscore ergibt. Im Dossier wird angegeben, dass die Gesamtskala des FACT-BMT-Werte von null bis 196 Punkte umfasst, was eine Anwendung des Scorings der Originalpublikation ausschließt. Das Scoring der BMT-Subskala und des FACT-BMT-Gesamtscore ist damit unklar.“</i></p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Stellungnahme bluebird bio</u></b></p> <p>bluebird bio möchte die Operationalisierung des FACT-BMT Fragebogens wie folgt konkretisieren:</p> <p>In den Studien wurde wie vom G-BA beschrieben die aktuelle Version des Fragebogens mit 23 Items eingesetzt. Wie im Scoring Manual des FACT-BMT Version 4.0 angegeben, erfolgte nur die Auswertung der 10 ursprünglichen Items des Gesamtscores, sodass eine Maximalpunktzahl von 148 Punkten erreicht werden konnte und nicht, wie im Dossier beschrieben von 196 Punkten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Es ist keine Änderung notwendig, die Stellungnahme von bluebird bio dient der Klarstellung.</p>	

<p>S. 57 Abschnitt 4. 6</p>	<p><b><u>G-BA Nutzenbewertung</u></b> <b><u>Endpunkt Sicherheit</u></b> <i>„Das Sicherheitsprofil von Zynteglo ist aufgrund der begrenzten Daten zur Langzeitsicherheit von Zynteglo mit Unsicherheiten verbunden.“</i></p> <p><b><u>Stellungnahme bluebird bio</u></b></p> <p>Im vorliegenden Dossier wurden die Sicherheitsendpunkte für die Studien HGB-204, HGB-205, HGB-207 und HGB-212 dargestellt. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte in allen Studien vom Datum der schriftlichen Einverständniserklärung bis zu Datum der letzten Studienuntersuchung in monatlichen bzw. drei-monatigen Abständen. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse wurde für alle Patienten im Rahmen der Follow-Up-Studie LTF-303 fortgeführt. Für einige Patienten ergibt sich hierdurch eine Follow-Up Phase mit Erhebung der Sicherheit von bis zu 60 Monaten (5 Jahre). Der Großteil der unerwünschten Ereignisse trat in allen Studien innerhalb der ersten sechs Monate nach Beginn der Mobilisierung auf. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung hatten 17 Patienten ein Follow-Up von 24 Monaten erreicht, 13 Patienten wurden 36 Monate lang beobachtet und sieben Patienten erreichten sogar eine Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten. Im gesamten Zeitraum ab Monat 24 trat nur ein unerwünschtes Ereignis auf.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Für einzelne Patienten sind bereits Langzeitsicherheitsdaten von bis zu 5 Jahren verfügbar. Die meisten UE traten innerhalb der ersten 6 Monate auf. Ab einem Zeitpunkt von 2 Jahren nach Infusion mit Betibeglogene autotemcel erlitt nur 1 Patient von 35 Patienten mit Follow-Up von mindestens 24 Monaten in den Studien ein unerwünschtes Ereignis.</p>	<p>Eine abschließende Einschätzung des Nebenwirkungsprofils von Betibeglogene autotemcel ist aufgrund der begrenzten Daten zur Langzeitsicherheit und aufgrund fehlender vergleichender Daten nicht möglich.</p> <p>Aussagen zum langfristigen Nebenwirkungsprofil, insbesondere bezüglich eines möglicherweise auftretenden Risikos für eine Insertionsmutagenese, die potenziell zur Entwicklung einer Malignität führen kann, können ohne Langzeitdaten zum Sicherheitsprofil, welche u.a. in der Nachbeobachtungsstudie LTF-303 erhoben werden sollen, nicht getroffen werden.</p>
<p>S. 7/8 Tabelle 21</p>	<p><b><u>G-BA Nutzenbewertung</u></b> <b><u>Übersicht über die Studienbasis</u></b> <b><u>HGB-205</u></b></p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

	<p>„In der Nutzenbewertung wird die dem AWG von Zynteglo entsprechende Patientenpopulation berücksichtigt. Offene, einarmige, Dosisfindungsstudie (Phase I/II) mit 24-monatiger Laufzeit. Patientenpopulation: 7 Personen mit TDT, die mit Zynteglo behandelt wurden, von denen 4 Personen einen Nicht-<math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp hatten.“</p> <p><u>LTF-303</u></p> <p>„Laufende nicht-randomisierte, einarmige Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (Longterm Follow-up). Patientenpopulation: 37 Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit TDT, von denen 12 einen Nicht-<math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp, 8 einen <math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp und 12 SCD haben. Der Einschluss von Personen mit einem <math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp entspricht nicht dem AWG gemäß FI.“</p> <p><b><u>Stellungnahme bluebird bio</u></b></p> <p>In der Studie HGB-205 waren insgesamt 7 Patienten eingeschlossen von denen 4 Patienten eine <math>\beta</math>-Thalassämie hatten und im Anwendungsgebiet lagen. Die weiteren drei Patienten litten an einer Sichelzellerkrankung.</p> <p>In der Studie LTF-303 waren 37 Patienten eingeschlossen, von denen 17 Patienten im Anwendungsgebiet von Betibeglogene autotemcel lagen. Weitere 8 Patienten litten zwar an einer <math>\beta</math> Thalassämie jedoch mit einem <math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp und weitere 12 Patienten hatten eine Sichelzellerkrankung.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Es ist keine Änderung notwendig, die Stellungnahme von bluebird bio dient der Klarstellung.</p>	
<p>IQWiG Bewertung S.8 Abschnitt 3.2.5</p>	<p><b><u>IQWiG Nutzenbewertung</u></b></p> <p><u>Jahrestherapiekosten</u></p> <p>„Der pU ermittelt für autologe CD34<sup>+</sup> hämatopoetische Stammzellen Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 1.936.134,22 € für Jugendliche von 12 bis unter 18 Jahre und 1.929.926,88 € für Erwachsene.“</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

	<p><b><u>Stellungnahme bluebird bio</u></b></p> <p>Neben den in der Vorlage verlangten Kosten für die Jahrestherapie pro Patient und für die GKV insgesamt, stellt bluebird bio im Dossier die Kosten für ein mit den Kassen verhandeltes 5-Jahres ergebnisorientiertes Modell dar, das den tatsächlich für die GKV anfallenden Jahrestherapiekosten entspricht (siehe Modul 3.3.5, Tabelle 3-19).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die in Modul 3.3.5, Tabelle 3-19 dargestellten Kosten des 5-Jahres ergebnisorientierten Modells entsprechen den tatsächlich zu Lasten der GKV anfallenden Kosten und sollten ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt werden.</p>	
<p>IQWiG Bewertung S.7  Abschnitt 3.2.4</p>	<p><b><u>IQWiG Nutzenbewertung</u></b></p> <p><u>Jahrestherapiekosten</u></p> <p><i>„Es ist unklar, inwieweit die Kosten für die Mobilisierung und Apherese nicht bereits mit den oben angegebenen Arzneimittelkosten der CD34+ hämatopoetische Stammzellen abgegolten sind (im Sinne einer Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 Arzneimittelgesetz).“</i></p> <p><b><u>Stellungnahme bluebird bio</u></b></p> <p>bluebird bio stellt zu diesem Punkt klar, dass Mobilisierung und Apherese nicht Teil der Herstellung des Arzneimittels sind, sondern Teil der ärztlichen Behandlung, deren Kosten folglich als zusätzlich notwendige GKV-Kosten zu berücksichtigen sind.</p> <p>Die Apherese stellt noch nicht die Gewinnung eines Arzneimittels im Sinne von § 4 Absatz 14 AMG dar, weil die mittels Apherese gewonnenen CD34+-Stammzellen keine Eigenschaften aufweisen, die dem Arzneimittelzweck einer Heilung oder Linderung (§ 2 Abs. 1 AMG) dienen. Im Gegenteil, die mittels Apherese gewonnenen CD34+-Stammzellen weisen Eigenschaften auf, die der bezweckten Heilbehandlung gerade entgegenstehen. Es bedarf ihrer</p>	<p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet. Bei Betibeglogene autotemcel handelt es sich um ein Zellprodukt, welches aus autologen CD34+-</p>

<p>gentechnischen Veränderung, um eine arzneiliche Zweckbestimmung zu ermöglichen. Deshalb formuliert auch der EPAR (Bewertungsbericht der EMA vom 26.04.2019, EMA/56140/2020) zutreffend (10):</p> <p><i>„The manufacturing process starts from the starting material, the haematopoietic progenitor cells obtained by apheresis (HPC-A) and follows a continuous process up to formulation and filling of the FP.“</i> (S. 18)</p> <p>deutsche Übersetzung:</p> <p><i>„Der Herstellungsprozess beginnt ausgehend vom Ausgangsmaterial, den durch Apherese gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen (HPC-A), und folgt einem kontinuierlichen Prozess bis hin zur Formulierung und Befüllung des fertigen Produkts („FP“).“</i></p> <p>Unabhängig von dieser rechtlichen Bewertung steht einer Zuordnung der Apherese zur Arzneimittelherstellung entgegen, dass die Apherese auf Initiative des Arztes erfolgt, der sie im Rahmen einer von ihm ausgewählten Behandlungsmethode der <math>\beta</math>-Thalassämie einsetzt. Der Arzt bindet also den pharmazeutischen Unternehmer in seinen Behandlungsprozess ein, nicht aber umgekehrt das pharmazeutische Unternehmen Arzt und Patient in seinen Herstellungsprozess. Deshalb erfolgen auch seitens des pharmazeutischen Unternehmens keine Vergütungen des Patienten für die Zurverfügungstellung des Ausgangsstoffes oder der Klinik für die Apherese.</p> <p>Die Zuordnung der Apherese zur ärztlichen Behandlung statt zur Arzneimittelherstellung führt auch nicht zu Mehrkosten der Gesetzlichen Krankenversicherung, weil der im Rahmen der Erstattungsbetragsverhandlungen gemäß § 130b SGB V festzulegende nutzenangemessene Preis für Betibeglogene autotemcel die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Mobilisierung und Apherese sind wie in Modul 3 beschrieben, den zusätzlichen GKV-Kosten zuzuordnen.</p>	<p>Stammzellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine HSZ-Mobilisierung und eine Apherese der Stammzellen notwendig. Da die HSZ-Mobilisierung und die Apherese der Stammzellen Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.</p> <p>Vor der Infusion von Betibeglogene autotemcel muss eine vollständige myeloablative Konditionierung durchgeführt werden. Da diese ausschließlich im Rahmen der stationären Versorgung erfolgt, werden die der GKV zusätzlich anfallenden Kosten im stationären Bereich im Beschluss dargestellt. Die Fachinformation von Betibeglogene autotemcel enthält keine expliziten Vorgaben über die Art und Dauer der einzusetzenden Arzneimittel für die myeloablative Konditionierung, zudem können die Kosten der hierfür verwendeten Wirkstoffe (beispielsweise für den in den klinischen Studien verwendeten Wirkstoff Busulfan) in Form von krankenhausespezifischen Zusatzentgelten anfallen. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind daher nicht bezifferbar.</p> <p><i>(aus TG zum Beschluss zur Änderung der Therapiekosten für Betibeglogene autotemcel (<math>\beta</math>-Thalassämie) vom 3. Dezember 2020)</i></p>
---	--

<p>IQWiG Bewertung S. 7 Abschnitt 3.2.3</p>	<p><b><u>IQWiG Nutzenbewertung</u></b></p> <p><i>„Das Präparat ist bisher nicht in der Lauer-Taxe gelistet. Der pU gibt an, dass der Preis für autologe CD34+ hämatopoetische Stammzellen 1.874.250 € beträgt und sich aus dem Herstellerabgabepreis zuzüglich der Mehrwertsteuer in Höhe von 19 % zusammensetzt. Für diesen Betrag gibt der pU keine Quelle an.“</i></p> <p><b><u>Stellungnahme bluebird bio</u></b></p> <p>Ein Antrag auf Befreiung der Mehrwertsteuer wurde gestellt. Die Kosten des Arzneimittels reduzieren sich demnach um den Mehrwertsteuersatz von 19 %: 1.575.000 € Gesamtsumme und 315.000 € pro Jahr im 5-Jahres ergebnisorientierten Modell.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Es ist keine Änderung notwendig, die Stellungnahme von bluebird bio dient der Klarstellung.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>
---	---	--

## Literaturverzeichnis

1. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT), 3rd edition: Thalassaemia International Federation; 2014.
2. bluebird bio Inc. Analyses of Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassaemia Patients Based on Hospital Episode Statistics Database (England) (GEHEIM/VERTRAULICH). 2018.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Beta Thalassämie 2019 [Available from: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@_@guideline/html/index.html)].
5. bluebird bio Inc. Datenschnitt Dezember 2019. Analyse der Transfusionsunabhängigkeit (GEHEIM/VERTRAULICH). 2019.
6. Giardine B, van Baal S, Kaimakis P, Riemer C, Miller W, Samara M, et al. HbVar: A database of Human Hemoglobin Variants and Thalassemiias 2020 [Available from: [http://globin.bx.psu.edu/cgi-bin/hbvar/query\\_vars3?mode=output&display\\_format=page&i=827&.cgifields=histD](http://globin.bx.psu.edu/cgi-bin/hbvar/query_vars3?mode=output&display_format=page&i=827&.cgifields=histD)].
7. Giardine B, van Baal S, Kaimakis P, Riemer C, Miller W, Samara M, et al. HbVar database of human hemoglobin variants and thalassaemia mutations: 2007 update. Hum Mutat. 2007;28(2):206.
8. Hardison RC, Chui DH, Giardine B, Riemer C, Patrinos GP, Anagnou N, et al. HbVar: A relational database of human hemoglobin variants and thalassaemia mutations at the globin gene server. Hum Mutat. 2002;19(3):225-33.
9. Patrinos GP, Giardine B, Riemer C, Miller W, Chui DH, Anagnou NP, et al. Improvements in the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassaemia mutations for population and sequence variation studies. Nucleic Acids Res. 2004;32(Database issue):D537-41.
10. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). European Public Assessment Report (EPAR). Zynteglo. 2019.
11. bluebird bio Inc. Clinical Study Protocol HGB-212 (version 3.0). A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with Transfusion-dependent  $\beta$ -Thalassaemia, who have a  $\beta^0/\beta^0$  Genotype, by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin Vector in Subjects  $\leq 50$  Years of Age. (GEHEIM/VERTRAULICH). 2019.
12. bluebird bio Inc. Clinical Study Protocol HGB-212 (version 4.0). A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with Transfusion-dependent  $\beta$ -Thalassaemia, who have a  $\beta^0/\beta^0$  Genotype, by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin Vector in Subjects  $\leq 50$  Years of Age. (GEHEIM/VERTRAULICH). 2019.
13. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 2014.
14. Cario H. Beta ( $\beta$ )-Thalassämie. Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; 2012.
15. Müller MM, Geisen C, Zacharowski K, Tonn T, Seifried E. Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Deutsches Ärzteblatt. 2015;112(29-30):507-18.
16. Borgna-Pignatti C. Survival and complications in patients with thalassaemia major treated with transfusion and deferoxamine. haematologica. 2004;89(10):1187-93.



17. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR, Thalassemia Clinical Research N. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood*. 2004;104(1):34-9.
18. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Desferal®. 2018.
19. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Exjade. 2019.
20. Apotex Europe B.V. Fachinformation Ferriprox. 2019.
21. Hilliard ME, Lawrence JM, Modi AC, Anderson A, Crume T, Dolan LM, et al. Identification of minimal clinically important difference scores of the PedsQL in children, adolescents, and young adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2013;36(7):1891-7.
22. Strullu M, Rakotonjanahary J, Tarral E, Savagner C, Thomas C, Mechinaud F, et al. Evaluation of health related quality of life in children with immune thrombocytopenia with the PedsQL 4.0 Generic Core Scales: a study on behalf of the pays de Loire pediatric hematology network. *Health and quality of life outcomes*. 2013;11:193.
23. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL™\* 4.0 as a Pediatric Population Health Measure: Feasibility, Reliability, and Validity. *Ambulatory Pediatrics*. 2003;3(6):329-41.
24. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Tisagenlecleucel (ALL). 2018.
25. Frendl DM, Ware JE, Jr. Patient-reported functional health and well-being outcomes with drug therapy: a systematic review of randomized trials using the SF-36 health survey. *Medical care*. 2014;52(5):439-45.
26. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Tisagenlecleucel (DLBCL). 2018.
27. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health and quality of life outcomes*. 2003;1:79.

## 5.2 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	09.03.2020
Stellungnahme zu	Betibeglogene autotemcel (Zynteglo™)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. Februar 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Betibeglogene autotemcel (Zynteglo™) von bluebird bio (Germany) GmbH veröffentlicht.</p> <p>Bei zu Betibeglogene autotemcel (autologen CD34+ hämatopoetischen Stammzellen) (Zynteglo™) handelt es sich um ein Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) mit einem Orphan Drug-Status. Das Arzneimittel ist zugelassen für Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie (TDT), die keinen <math>\beta^0/\beta^0</math>-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. Vor dem Hintergrund des großen ungedeckten medizinischen Bedarfs erfolgte die Zulassung unter Auflagen (conditional approval) in einem beschleunigten Verfahren (accelerated assessment) unter dem PRIME-Schema.</p> <p>Die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf einer laufenden einarmigen Phase III- sowie zwei einarmigen Phase II-Studien, deren Ergebnisse mit einem Baseline-Vergleich lediglich deskriptiv dargestellt werden.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte nicht berücksichtigt wurden. Dabei handelt es sich insb. um die Endpunkte Transfusionsreduktion, Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline, Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelemination, die nach Auffassung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht direkt patientenrelevant eingeschätzt werden. Der Ausschluss der Endpunkte ist aus Sicht des vfa unverhältnismäßig und widerspricht zugleich der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Betibeglogene autotemcel für die Behandlung von Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie (TDT), die keinen <math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp haben, wurden Daten der offenen, unkontrollierten, laufenden Phase-III-Studie HGB-207 und der offenen, unkontrollierten, abgeschlossenen Phase I/II Dosisfindungsstudien HGB 205 und HGB-204, sowie Daten zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit der offenen, unkontrollierten, laufenden Phase III Studie HGB-212 und ergänzend Daten der laufenden Follow-up-Studie LTF-303 herangezogen.</p> <p>Aus den Studien ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, zur Lebensqualität, sowie zu Nebenwirkungen. Außer zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit, lassen sich aufgrund fehlender vergleichender Daten für keinen in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkt Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p> <p>Für die Transfusionsunabhängigkeit wird auf Endpunktebene ein sehr deutlicher Vorteil von einer Behandlung mit Betibeglogene autotemcel gegenüber dem erwarteten natürlichen Krankheitsverlauf in Bezug auf das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel, der Vermeidung der Anämie, abgeleitet.</p> <p>Es kann jedoch keine Einschätzung vorgenommen werden, in welchem Ausmaß die bei einem Großteil der Patienten gezeigte</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Transfusionsunabhängigkeit zu einer Vermeidung von Komplikationen, die sich aus den bereits erfolgten regelmäßigen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten ergeben können, führt. Insbesondere bleibt unklar, inwieweit für Patienten mit erlangter Transfusionsunabhängigkeit weiterhin eine Eisenchelatherapie notwendig ist. Den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ist zu entnehmen, dass nur 13 von 32 Patienten (40,6%) der Studien HGB-204, HGB-205, HGB-207 und HGB-212 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 12.06.2019 eine Chelattherapie absetzen konnten (operationalisiert als Absetzen einer Chelattherapie für mindestens sechs Monate).</p> <p>In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Betibeglogene autotemcel festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

### 5.3 Stellungnahme Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	4.März 2020
Stellungnahme zu	Autologe CD34+ hämatopoetische Stammzellen /Zynteglo™
Stellungnahme von	<i>Takeda Pharma Vertrieb GmbH &amp; Co. KG</i> Jägerstr. 27 10117 Berlin



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V durch den G-BA zu Zynteglo™ vom 17. Februar 2020 aufgrund der Zulassung in der Indikation „Behandlung von Patienten im Alter ab zwölf Jahren mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie (TDT), die keinen <math>\beta^0/\beta^0</math>-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“.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p><b>Ausführung des G-BA im Abschnitt 6 auf Seite 59 der Nutzenbewertung:</b> Alle dargestellten Ergebnisse der Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204 unterliegen aufgrund des Studiendesigns einem hohen Verzerrungspotential. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist für die Bewertung des Zusatznutzens daher gering.</p> <p><b>Position von Takeda:</b> Bei der <math>\beta</math>-Thalassämie, dem Anwendungsgebiet des bewerteten Wirkstoffs, handelt es sich um eine vererbte Erkrankung, deren Ursache auf Mutationen innerhalb des <math>\beta</math>-Globin (HBB)-Gens zurückzuführen ist, wodurch es zu einer beeinträchtigten Bildung der <math>\beta</math>-Globinkette des Hämoglobins kommt. Dies resultiert in der Notwendigkeit einer lebenslangen regelmäßigen Gabe von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und eine Behandlung mit eisenbindenden Medikamenten (Chelatbildner). Dadurch konnte zwar die Lebenserwartung der Patienten über die letzten Jahrzehnte gesteigert werden, allerdings spricht diese Therapieform nicht die zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung an, sondern wird rein symptomatisch angewendet [9, 24, 25]. Aus diesem Grund ist eine spontane Verbesserung des Transfusionsbedarfs und der</p>	<p>Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der offenen, unkontrollierten Studien HGB-204, HGB-205 und HGB-207, sowie die Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit der Studie HGB-212 berücksichtigt.</p> <p>Da es sich bei allen vorgelegten Studien um Studien ohne Kontrollarm handelt, wird von einem grundsätzlich hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.</p> <p>Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit wurde in allen Studien erhoben. Eine Behandlung mit Betibeglogene autotemcel führte innerhalb der Studie HGB-204 bei 8 von 10 (80 %) Patienten und innerhalb der Studie HGB-205 bei 3 von 4 (75%) der Patienten zu einer Transfusionsunabhängigkeit. In der Studie HGB-207 konnte zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts bei 13 von 15 (86,7 %) Patienten (davon 14 Patienten mit erforderlicher Nachbeobachtungszeit) eine Transfusionsunabhängigkeit festgestellt werden, in der Studie HGB-212 trifft dies auf 1 von 4 (25,0 %) Patienten zu, davon haben 2 die erforderliche</p>

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>damit einhergehenden krankheits- und therapiebedingten Morbidität der Patienten durch diese Therapien per se nicht möglich und bisher nicht aufgetreten.</p> <p>Bei der Therapie von Patienten im Anwendungsgebiet mit Zynteglo™ handelt es sich um einen Therapieansatz, bei dem funktionsfähiges Hämoglobin (βA-T87Q-Globin-Gen) in die patienteneigenen, autologen Zellen eingebracht wird. Erstmals wird die zugrundeliegende genetische Krankheitsursache angesprochen und therapiert.</p> <p>Ist der Verlauf einer Erkrankung sicher oder nahezu sicher vorhersagbar und bestehen keine Behandlungsoptionen zur Beeinflussung dieses Verlaufs, so kann nach den Allgemeinen Methoden 5.0 des IQWiG [4] der Nutzen einer medizinischen Intervention auch durch die Beobachtung einer Umkehr des (quasi-)deterministischen Verlaufs bei einer gut dokumentierten Serie von Patientinnen und Patienten belegt werden. Dieser Kontext ist bei der vorliegenden Indikation unzweifelhaft gegeben. Jedoch stellt der pU im vorliegenden Dossier mit den präsentierten Studien eine Evidenz bereit, die weit über die vom IQWiG definierten Anforderungen hinausgeht. Einerseits stellt die durchgängig nachgewiesene Transfusionsunabhängigkeit bzw. Komplettreduktion der Transfusionsabhängigkeit eine Umkehrung des deterministischen Verlaufs der Erkrankung dar. Außerdem sind die nachgewiesenen</p>	<p>Nachbeobachtungsdauer bereits erreicht. Für die Mehrheit (im Mittel ca. 80 %) der Patienten der Studien HGB-204, HGB-205 und HGB-207 konnte folglich nach einer Behandlung mit Betibeglogene autotemcel eine Transfusionsunabhängigkeit festgestellt werden. Die mediane Beobachtungsdauer beträgt 19 bis 56 Monate. Für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit wurden weder direkte noch indirekte Vergleiche vorgelegt. Aufgrund des bekannten natürlichen Verlaufs der Erkrankung ist jedoch nicht davon auszugehen, dass Patienten, die unter einer transfusionsabhängigen β-Thalassämie leiden, im natürlichen Verlauf ihrer Erkrankung spontan klinisch relevant höhere Hämoglobinwerte erlangen und/oder unabhängig von regelmäßigen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten werden. Aus den Daten zur Transfusionsunabhängigkeit lässt sich daher ein sehr deutlicher Vorteil von einer Behandlung mit Betibeglogene autotemcel gegenüber dem erwarteten natürlichen Krankheitsverlauf in Bezug auf das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel, der Vermeidung der Anämie, ableiten.</p>

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Effekte (Transfusionsunabhängigkeit bzw. Komplettreduktion der Transfusionsabhängigkeit) in ihrem Ausmaß unzweifelhaft dramatisch, da der Quotient des Anteils der Patienten, die eine Transfusionsunabhängigkeit bzw. Komplettreduktion der Transfusionsabhängigkeit nach der einmaligen Gabe von Zynteglo™ erreichen und des Anteils der Patienten, die eine Transfusionsunabhängigkeit bzw. Komplettreduktion der Transfusionsabhängigkeit ohne eine ursächliche Therapie erreichen, aufgrund der deterministisch vorherbestimmten lebenslangen Transfusionsabhängigkeit bei unendlich liegt und somit den durch das IQWiG definierten Schwellenwert für das Vorliegen eines dramatischen Effekts weit überschreitet.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Das Verzerrungspotential der Studien ist aufgrund des deterministischen Verlaufs der Erkrankung und des Wirkmechanismus‘ der Therapie als gering einzuschätzen. Die beobachteten Effekte haben deshalb eine hohe Aussagekraft.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Borgna-Pignatti C. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *haematologica*. 2004;89(10):1187-93.
2. Borgna-Pignatti C. The life of patients with thalassemia major. *Haematologica*. 2010;95(3):345-8
3. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2\* cardiovascular magnetic resonance. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2008;10:42.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 5.0; Stand: 10.07.2017. 2017. Available from: [www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](http://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf) (Zugriff am 03.03.2020).

#### 5.4 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	03.03.2020
Stellungnahme zu	<i>Autologe CD34+-Zellen, die für das <math>\beta</math>A-T87Q-Globin-Gen kodieren / Zynteglo<sup>TM</sup></i>
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Studiendesign</b></p> <p>Zynteglo™ (autologe CD34+-Zellen, die für das <math>\beta</math>A-T87Q-Globin-Gen kodieren) ist die erste Therapie, die die zugrundeliegende genetische Ursache der <math>\beta</math>-Thalassämie adressiert. Dadurch können Patienten nach der Behandlung mit Zynteglo™ eine vollständige und langanhaltende Transfusionsunabhängigkeit erreichen. Für Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie, für die kein HLA-kompatibler verwandter Stammzellspender zur Verfügung steht, gab es bisher keine ursächliche Therapiemöglichkeit, sondern lediglich eine symptomatische Behandlung mit Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und Chelatbildnern.</p> <p>Für den Nachweis von Kausalität gelten randomisierte vergleichende Studien als Goldstandard bei der Bewertung von neuen Arzneimitteln. Allerdings liegen bei der Durchführung von Studien zur Bewertung des Behandlungseffekts einer autologen Gentherapie in einer seltenen Erkrankung wie der transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie mit eingeschränkten Behandlungsoptionen mehrere Besonderheiten vor, die die Aufnahme einer Vergleichsgruppe in das Studiendesign ausschließen.</p> <p>Hierzu zählt zum einen, dass die potenzielle Toxizität der vollständigen myeloablativen Konditionierung vor der autologen Gentherapie mit Zynteglo™ für transfusionsabhängige <math>\beta</math>-</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Thalassämie die Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie aus ethischen Gründen erschwert. Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie, die für eine Gentherapie mit den damit zusammenhängenden Risiken der myeloablativen Konditionierung in Frage kommen, unterschieden sich maßgeblich von denjenigen Patienten, die mit der symptomorientierten Standardtherapie ausreichend behandelt werden können bzw. von denjenigen, die für eine autologe Gentherapie nicht in Frage kommen.</p> <p>Eine Verblindung einer möglichen vergleichenden Studie gegenüber einer symptomorientierten Standardtherapie ist nicht möglich, da die Therapien „autologe Gentherapie“ bzw. Standardtherapie nicht verblindet werden können.</p> <p>Zuletzt ist anzumerken, dass die Teilnahme von Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie an einer randomisierten Studie von einer grundsätzlichen Entscheidung der Patienten abhängt, eine Behandlung mit dem Prüfpräparat Zynteglo™ durchführen zu wollen. Patienten mit einer Aussicht auf vollständige und langanhaltende Transfusionsunabhängigkeit durch die autologe Gentherapie über mehrere Jahre in einem Vergleichsarm mit einer symptomatischen Therapie zu behandeln, die bekannte, über die Jahre zunehmende Nebenwirkungen mit sich bringt, ist letztendlich ethisch nicht vertretbar.</p>	
<b>Verzerrungspotenzial</b>	



Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einarmige Studien gehen mit einem hohen Verzerrungspotenzial einher. Dennoch ist es möglich, Aussagen über einzelne Endpunkte mit einer hohen Ergebnissicherheit zu treffen, sofern ein dramatischer Effekt vorliegt. Im Falle einer genetisch bedingten Erkrankung wie der <math>\beta</math>-Thalassämie in Abwesenheit einer kurativen Therapie ist der Verlauf der Erkrankung deterministisch. Das Unterlassen der Transfusionstherapie bei Patienten im Anwendungsgebiet führt innerhalb kurzer Zeit zum Tod. Spontanheilungen sind aufgrund der genetischen Krankheitsursache unmöglich. Aus diesem Grund kann der Zusatznutzen für den Endpunkt <i>Transfusionsunabhängigkeit</i> auch in Abwesenheit einer Kontrollgruppe mit hoher Aussagekraft abgeleitet werden.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der offenen, unkontrollierten Studien HGB-204, HGB-205 und HGB-207, sowie die Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit der Studie HGB-212 berücksichtigt.</p> <p>Da es sich bei allen vorgelegten Studien um Studien ohne Kontrollarm handelt, wird von einem grundsätzlich hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.</p> <p>Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit wurde in allen Studien erhoben. Eine Behandlung mit Betibeglogene autotemcel führte innerhalb der Studie HGB-204 bei 8 von 10 (80 %) Patienten und innerhalb der Studie HGB-205 bei 3 von 4 (75%) der Patienten zu einer Transfusionsunabhängigkeit. In der Studie HGB-207 konnte zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts bei 13 von 15 (86,7 %) Patienten (davon 14 Patienten mit erforderlicher Nachbeobachtungszeit) eine Transfusionsunabhängigkeit festgestellt werden, in der Studie HGB-212 trifft dies auf 1 von 4 (25,0 %) Patienten zu, davon haben 2 die erforderliche Nachbeobachtungsdauer bereits erreicht. Für die Mehrheit (im Mittel ca. 80 %) der Patienten der Studien HGB-204, HGB-205 und HGB-207 konnte folglich nach einer Behandlung mit Betibeglogene autotemcel eine Transfusionsunabhängigkeit festgestellt werden. Die mediane Beobachtungsdauer beträgt 19 bis 56 Monate. Für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit wurden weder direkte noch indirekte Vergleiche vorgelegt. Aufgrund des bekannten natürlichen Verlaufs der Erkrankung ist jedoch nicht davon auszugehen, dass Patienten, die unter einer transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie leiden, im natürlichen Verlauf ihrer Erkrankung spontan klinisch relevant höhere Hämoglobinwerte erlangen und/oder unabhängig von regelmäßigen</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten werden. Aus den Daten zur Transfusionsunabhängigkeit lässt sich daher ein sehr deutlicher Vorteil von einer Behandlung mit Betibeglogene autotemcel gegenüber dem erwarteten natürlichen Krankheitsverlauf in Bezug auf das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel, der Vermeidung der Anämie, ableiten.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

## 5.5 Stellungnahme medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	05.03.2020
Stellungnahme zu	Betibeglogene autotemcel/Zynteglo™
Stellungnahme von	<i>medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1) Preis des Präparats</b></p> <p>Welche Möglichkeiten besitzt die Behörde die Preise eines Wirkstoffes, der nicht in der Lauer Taxe gemeldet ist, zu bewerten?</p>	<p>Betibeglogene autotemcel ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer zu Grunde gelegt.</p>
<p><b>2) Preisvereinbarungen mit Krankenkassen</b></p> <p>Die Preisangaben des pharmazeutischen Unternehmens in Modul 3 des Nutzendossiers sind schwierig nachzuvollziehen. Welche Höhe der Jahrestherapiekosten wird zu der Preisbestimmung verwendet? Die Kosten einer Einmalgabe von ca. 1.874.250 Euro oder die jährlichen Kosten von 374.850 Euro für 5 Jahre?</p>	<p>Im Beschluss werden die Jahrestherapiekosten einer Einmalgabe dargestellt.</p>
<p><b>3) Abgleich mit dem DRG-System</b></p> <p>Welche zukünftigen Maßnahmen sind geplant das DRG-System und die Nutzenbewertung nach § 35 SGB V in Einklang zu bringen? Diese teilweise gegenläufigen Prozesse können eine vom Gesetzgeber gewünschte freie Verfügbarkeit der Medikamente in der Versorgung der Patienten entgegen sprechen.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis



**5.6 Stellungnahme DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)**

Datum	9. März 2020
Stellungnahme zu	Betibeglogene Autotemcel
Stellungnahme von	<i>DGHO, GPOH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Betibeglogene Autotemcel ist das erste Verfahren zur Behandlung einer angeborenen hämatologischen Erkrankung, bei der die Anämie durch genetische Modifikation der autologen hämatopoetischen Stammzellen mittels eines lentiviralen Gentransfers korrigiert wird. Zynteglo ist zugelassen für die Behandlung von Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie, die keinen <math>\beta^0/\beta^0</math>-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. Der G-BA hat den Bericht selbst erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>erheblich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	erheblich	Anhaltspunkt	-	-	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe auch Anmerkungen zu den spezifischen Aspekten.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA																			
Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	-	erheblich	Anhaltspunkt	-	-																		

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zweckmäßige Vergleichstherapie sind regelmäßige Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und eine effektive Chelattherapie.</li> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten aus HGB-207, sowie aus mehreren weiteren, internationalen, multizentrischen, einarmigen Studien bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Wichtig ist vor allem auch die Berücksichtigung der Studie HGB-212 zu Patienten mit der IVSI-110 G&gt;A Mutation, da Betibeglogene Autotemcel auch für diese Patientengruppe zugelassen ist.</li> <li>• Betibeglogene Autotemcel führt bei 11 von 14 Patienten, die keinen <math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp aufwiesen, zur Transfusionsunabhängigkeit über mindestens 1 Jahr. Kein Patient verstarb im Studienzeitraum.</li> <li>• Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist sehr hoch, bedingt durch die myeloablative Chemotherapie. Spezifische, unerwünschte Ereignisse mit Bezug zu Betibeglogene Autotemcel sind nicht bisher nicht erkennbar.</li> <li>• Der Bericht des IQWiG zu den Therapiekosten erscheint uns unvollständig. Es fehlen Daten zu den Kosten der aktuellen Standardtherapie bei Patienten, die nicht für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind. Darüber hinaus ist nicht anzunehmen, dass alle Patienten nach einer Gentherapie von spezifischen Gesundheitsleistungen zur Diagnose und Therapie der Eisenüberladung unabhängig sein werden.</li> <li>• Die Therapie soll nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Erforderlich sind <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zelltherapeutische Kompetenz im Umgang mit hämatopoetischen Stammzellen</li> <li>○ Fachspezifische Kompetenz in der Behandlung von Patienten mit Thalassämien</li> <li>○ Kompetenz im Management schwerer Komplikationen der myeloablativen Konditionierung.</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Therapie von Patienten mit transfusionsbedürftiger Thalassämie mit Betibeglogene Autotemcel ist ein Durchbruch. Die geringe Zahl behandelter Patienten und die fehlenden Langzeitdaten lassen eine Quantifizierung des Zusatznutzens allerdings nicht zu.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Alle Behandlungen sollen in qualitätsgesicherten, prospektiv angelegten Registern dokumentiert werden. Register sollen international vernetzt sein und einen Vergleich mit Daten aus krankheitsbezogenen, klinischen Registern ermöglichen.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Thalassämien gehören zu den Hämoglobinopathien. Sie sind eine klinisch und pathophysiologisch heterogene Gruppe meist autosomal rezessiv vererbter Erkrankungen, bei denen die Produktion des normalen Hämoglobins aufgrund einer reduzierten oder fehlenden Globinkettensynthese gestört ist. Je nach den involvierten Globingenen werden die Erkrankungen als <math>\alpha</math>-oder <math>\beta</math>- Thalassämien bezeichnet. In Deutschland und Mitteleuropa sind vor allem die <math>\beta</math>-Thalassämien von Bedeutung und klinischer Relevanz [1, 2].</p> <p>Die <math>\beta</math>-Thalassämien gehören weltweit zu den häufigsten monogenetischen hereditären Erkrankungen. Zu den Ländern mit einer hohen Prävalenz der <math>\beta</math>-Thalassämien gehören die Mittelmeerländer (v.a. Italien, Griechenland, Türkei, Albanien), die Staaten des Nahen und Mittleren Ostens (z. B. Iran, Irak, Afghanistan), des indischen Subkontinents, Südostasiens und Afrikas [3]. Dort liegt die Prävalenz von Anlageträgern zwischen 5 und 30%, mit regionalen Schwankungen auch innerhalb der jeweiligen Staaten. In Mitteleuropa ist die Zahl von Patienten und Anlageträgern in den letzten Jahrzehnten durch Migration erheblich gestiegen. Das zeigt u. a. eine große retrospektive Analyse von Labordaten des Ulmer Hämoglobin-Labors, nach denen im Jahr 2010 bereits mehr als 400.000 Träger einer Hämoglobinopathie in Deutschland lebten [4, 5]. Zuverlässige Zahlen zur Prävalenz der behandlungsbedürftigen, transfusionsbedürftigen <math>\beta</math>-Thalassämie liegen in Deutschland jedoch nicht vor.</p> <p>Ursächlich liegen den <math>\beta</math>-Thalassämien Veränderungen im <math>\beta</math>-Globingen (<i>HBB</i>) auf Chromosom 11 zugrunde [1]. Die Mehrzahl der bislang mehr als 260 unterschiedlichen genetischen Varianten einer <math>\beta</math>-Thalassämie wird durch Punktmutationen hervorgerufen, Deletionen sind seltene Ausnahmen. Die Genexpression kann auf allen Ebenen vom Gen zur <math>\beta</math>-Kette gestört sein. Es werden unterschieden:</p> <p style="padding-left: 40px;"><math>\beta^{++}</math>-Thalassämie Mutationen (Restaktivität des <i>HBB</i>-Gens von ca. <math>\geq 10\%</math>)</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe auch Anmerkungen zu den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>β<sup>+</sup>-Thalassämiemutationen (Restaktivität ca. &lt;10%, bei den häufigen β<sup>+</sup>-Mutationen &lt;5%)</p> <p>β<sup>0</sup>-Thalassämiemutationen (<i>HBB</i>-Gen ist inaktiviert).</p> <p>Der Mangel an β-Globinketten führt zur Hämoglobinbildungsstörung mit hypochromer Anämie, vor allem aber zu einem α-Globinketten-Überschuss, der eine hochgradig ineffektive Erythropoese und geringgradige Hämolyse verursacht.</p> <p>In der wissenschaftlichen Geschichte der Thalassämien haben sich unterschiedliche Klassifikationen entwickelt. Für die praktische Medizin wird nach wie vor die Klassifizierung in die nachfolgenden drei Grundtypen bevorzugt [1, 2]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• β-Thalassaemia minor (Trägerstatus)</li> <li>• β-Thalassaemia intermedia (schwere Thalassämie ohne obligate oder mit unregelmäßiger Transfusionsnotwendigkeit)</li> <li>• β-Thalassaemia major (schwere Thalassämie mit regelmäßiger Transfusionsnotwendigkeit in Intervallen von ca. 3-4 Wochen)</li> </ul> <p>Träger einer β-Thalassaemia minor sind meistens klinisch unauffällig oder gering symptomatisch.</p> <p>Thalassaemia intermedia ist die klinische Diagnose für eine meist homozygote oder compound-heterozygote Thalassämie, bei der primär keine für die Thalassaemia major typische chronische Transfusionsbedürftigkeit besteht. Das klinische Spektrum ist sehr breit [6].</p> <p>Die Thalassaemia major ist eine schwere Erkrankung. Sie führt im Verlauf des ersten Lebensjahres zu den klinischen Symptomen Blässe, Ikterus, Gedeihstörung und Hepatosplenomegalie [1, 2]. Bei unzureichender Therapie kommt es zu häufigen Infektionen, Wachstumsretardierung und Knochendehformierungen, die u.a. zu einer charakteristischen sog. Facies thalassaemica führen. Unter den hämatologischen Symptomen dominiert die sehr schwere hypochrome und mikrozytäre Anämie aufgrund einer hochgradig ineffektiven Erythropoese und geringgradiger Hämolyse. Die Patienten sind lebenslang transfusionsbedürftig. Die regelmäßige Transfusionstherapie erlaubt eine altersentsprechende körperliche</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und kognitive Entwicklung, führt aber aufgrund der parenteralen Eisenzufuhr und der physiologischen Unfähigkeit des menschlichen Organismus, überschüssiges und toxisches Eisen aus dem Körper auszuschleusen, zu einer ausgeprägten Eisenüberladung (sekundäre Hämochromatose), die insbesondere durch die Transfusionstherapie und zusätzlich durch die gesteigerte, ineffektiven Eigenerythropoese verursachte erhöhte intestinale Eisenresorption bedingt ist.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Thalassämien gehören zu den Hämoglobinopathien. Sie beruhen auf einer Störung der Bildung des normalen Hämoglobins aufgrund einer reduzierten oder fehlenden Globinkettensynthese. Für die praktische Medizin erfolgt nach wie vor die Klassifizierung in die drei Grundtypen <math>\beta</math>-Thalassaemia minor (Trägerstatus), <math>\beta</math>-Thalassaemia intermedia (schwere Thalassämie ohne oder ohne regelmäßige Transfusionsnotwendigkeit) und <math>\beta</math>-Thalassaemia major (schwere Thalassämie mit regelmäßiger Transfusionsnotwendigkeit). Da einige Patienten mit einer Thalassaemia intermedia im Laufe ihres Lebens aus verschiedenen Gründen doch eine regelmäßige Transfusionstherapie unterschiedlichen Ausmaßes erhalten, wird in der aktuellen Literatur häufig zwischen Transfusions-abhängiger (transfusion-dependent thalassaemia = TDT) und Nicht-Transfusions-abhängiger Thalassämie (non-transfusion-dependent thalassaemia = NTD) unterschieden. TDT umfasst dabei sowohl die Thalassaemia major als auch die schwere Thalassaemia intermedia (mit Transfusionstherapie).</p> <p>Die allogene Transplantation mit hämatopoetischen Stammzellen (SZT) eines HLA-identischen Familien- oder Fremdsponders ist derzeit die einzige kurative Therapie bei Patienten mit <math>\beta</math>-Thalassaemia major [1, 2, 7]. Die Mehrzahl der Patienten wird im Kindesalter transplantiert. Bei jugendlichen und erwachsenen Patienten liegen oft schon relevante durch die Eisenüberladung verursachte Organschäden vor, so dass die Komplikationsrate einschließlich der Transplantations-assoziierten Mortalität bei Patienten &gt;14 Jahren deutlich höher liegt. Es besteht ein patientenrelevanter Zusammenhang zwischen dem Transfusionsvolumen und der Eisenüberladung auf der einen sowie der Langzeitmorbidity und Mortalität auf der anderen Seite.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe auch Anmerkungen zu den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die publizierten Daten zur SZT von einem nicht-verwandten, HLA-identischen Spender zeigen, dass diese für Patienten ohne verwandten Spender eine geeignete Therapieoption sein kann, wobei zur Vermeidung transplantationsassoziierter Komplikationen eine stringente Spenderauswahl erfolgen sollte. Eine Transplantation von HLA-haploidentischen Spendern ist ebenfalls möglich, aktuell jedoch noch als experimentell einzustufen und wegen einer für eine nicht-bösartige Erkrankung inakzeptablen Mortalitätsrate von &gt;30% nicht zu empfehlen [7].</p> <p>Im Jahr 2010 wurde erstmalig über eine kausale Therapie bei <math>\beta</math>-Thalassaemia major durch additive Gentherapie unter Verwendung eines lentiviralen Vektors berichtet [8]. Vorherige Produkte mit anderen retroviralen Transportern waren aufgrund einer niedrigen Transfektionseffizienz und instabiler Vektoren mit multiplen Genumlagerungen nicht zur Zulassung gelangt. Basis der jetzigen Transfektionen sind selbst-inaktivierende Lentiviren. Mit ihnen können ruhende hämatopoetische Zellen transfiziert werden. Die transfizierte Genstruktur enthält vor allem Segmente aus der Kontrollregion des <math>\beta</math>-Globin-Genlokus. Deren Transfektion in hämatopoetische Stammzellen führt zur additiven Produktion funktionierender <math>\beta</math>-Hämoglobinketten.</p> <p>Die Therapie besteht aus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mobilisierung von peripheren Blutstammzellen mit G-CSF und Plerixafor</li> <li>- Stammzell-Apherese</li> <li>- Herstellung von Betibeglogene Autotemcel <ul style="list-style-type: none"> <li>o Anreicherung von CD34<sup>+</sup> Zellen</li> <li>o Transfektion mit dem lentiviralen Vektor BB305</li> </ul> </li> <li>- Myeloablative Konditionierung mit Busulfan</li> <li>- Nach einer mindestens 48 h andauernden Auswaschphase intravenöse Infusion von Betibeglogene Autotemcel in einer Dosis <math>\geq 5,0 \times 10^6</math> CD34<sup>+</sup> Zellen/kg Körpergewicht</li> </ul>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
<p>- Supportive Therapie bis zur Regeneration der Hämatopoese.</p> <p>Daten zu Betibeglogene Autotemcel sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Therapie von Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie mit Betibeglogene Autotemcel</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>Transfusions- unabhängigkeit<sup>2</sup></th> <th>ÜL<sup>3</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HGB-204</td> <td>TDT<sup>5</sup> oder SCD 12-35 Jahre</td> <td>-</td> <td>Betibeglogene Autotemcel</td> <td>11</td> <td>80<sup>6</sup></td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>HGB-205</td> <td>TDT oder SCD 5-35 Jahre</td> <td>-</td> <td>Betibeglogene Autotemcel</td> <td>4</td> <td>75</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>HGB-207 [9, 10]</td> <td>TDT kein <math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp <math>\leq 50</math> Jahre</td> <td>-</td> <td>Betibeglogene Autotemcel</td> <td>20</td> <td>90</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>HGB-212 [9, 10]</td> <td>TDT <math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp <math>\leq 50</math> Jahre</td> <td>-</td> <td>Betibeglogene Autotemcel</td> <td>7</td> <td>86</td> <td>7</td> </tr> </tbody> </table>							Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Transfusions- unabhängigkeit <sup>2</sup>	ÜL <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	HGB-204	TDT <sup>5</sup> oder SCD 12-35 Jahre	-	Betibeglogene Autotemcel	11	80 <sup>6</sup>	11	HGB-205	TDT oder SCD 5-35 Jahre	-	Betibeglogene Autotemcel	4	75	4	HGB-207 [9, 10]	TDT kein $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp $\leq 50$ Jahre	-	Betibeglogene Autotemcel	20	90	20	HGB-212 [9, 10]	TDT $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp $\leq 50$ Jahre	-	Betibeglogene Autotemcel	7	86	7
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Transfusions- unabhängigkeit <sup>2</sup>	ÜL <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )																																			
HGB-204	TDT <sup>5</sup> oder SCD 12-35 Jahre	-	Betibeglogene Autotemcel	11	80 <sup>6</sup>	11																																			
HGB-205	TDT oder SCD 5-35 Jahre	-	Betibeglogene Autotemcel	4	75	4																																			
HGB-207 [9, 10]	TDT kein $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp $\leq 50$ Jahre	-	Betibeglogene Autotemcel	20	90	20																																			
HGB-212 [9, 10]	TDT $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp $\leq 50$ Jahre	-	Betibeglogene Autotemcel	7	86	7																																			



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	TDT IVSI-110 G>A Genotyp ≤50 Jahre	-	Betibeglogene Autotemcel	4	75	4	
LTF-303	nach Therapie mit Betibeglogene Autotemcel	-	Betibeglogene Autotemcel	46	47	47	

<sup>1</sup> N - Anzahl auswertbarer Patienten; <sup>2</sup> Transfusionsabhängigkeit, definiert als Beendigung der Transfusionstherapie >3 Monate, in % der auswertbaren Patienten; <sup>3</sup> ÜL – Anzahl überlebender Patienten zum Auswertungszeitpunkt; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> TDT – transfusionsabhängige Thalassämie (transfusion dependent thalassemia), SCD – Sichelzellkrankheit (sickle cell disease); <sup>6</sup>

**Ergebnis für neue Therapie;**

In derzeit laufenden Folgestudien wird angestrebt, die Effizienz der Therapie durch Modifikation des Herstellungsprozesses zu erhöhen. Erste positive Kongressberichte liegen vor. Für alle derzeit untersuchten gentherapeutischen Ansätze ist eine Konditionierung des Patienten, derzeit Busulfan-basiert, erforderlich. Diese ist mit schweren Nebenwirkungen, wie dem Auftreten einer Venocclusive Disease, belastet.

Alternativ zum additiven Gentransfer werden derzeit Ansätze in klinischen Studien untersucht, bei denen durch CRISPR/Cas9 oder analoge Verfahren Regulatoren der HbF-Synthese verändert werden, z. B. die Inaktivierung von *BCL11A* [11]. Damit soll eine persistierend hohe HbF-Synthese zur Kompensation des β-Globinketten-Mangels erreicht werden. Derzeit ist es zu früh, deren Potential zu bewerten.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Betibeglogene Autotemcel</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status von Betibeglogene Autotemcel hat der G-BA keine Zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet als ZVT bei Patienten mit <math>\beta</math>-Thalassaemia major, die nicht für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind, ist eine regelmäßige Transfusionstherapie mit effektiver Chelattherapie.</p>	<p>Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die einarmige, unverblindete Studie HGB-207. Eingeschlossen wurden Patienten <math>\leq 50</math> Jahre mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassaemia, die keinen <math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp haben. Zusätzlich wurden Daten der Studien HGB-204, HGB-205, HGB-212 und der Langzeitnachsichtungsstudie LTF-303 in das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers aufgenommen, siehe Tabelle 2.</p> <p>In HGB-207 wurden 16 Patienten aufgenommen, von denen 15 mit Betibeglogene Autotemcel behandelt wurden. Deutsche Zentren waren an HGB-207 und HGB-212 beteiligt.</p> <p>Aktuellster Datenschnitt für das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist der 12. Juni 2019.</p> <p>Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [8, 9] sowie bei internationalen Kongressen präsentiert [10].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten aus HGB-207, sowie aus mehreren weiteren, internationalen, multizentrischen, einarmigen Studien bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Wichtig ist vor allem auch die Berücksichtigung der Studie HGB-212 zu Patienten mit der IVSI-110 G&gt;A Mutation, da Betibeglogene Autotemcel auch für diese Patientengruppe zugelassen ist.</i></li> </ul>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Ergebnisse der Studien HGB-204, HGB-205, HGB-207 und HGB-212, sowie ergänzend Ergebnisse der Studie LTF-303 vor.</p> <p>Die Studie HGB-212 ist eine laufende offene, einarmige Studie (Phase III), in die Patienten im Alter bis einschließlich 50 Jahre mit einer transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie eingeschlossen wurden. Die Studie war zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es waren noch keine Studienergebnisse verfügbar. Patienten mit einer anderen Mutation als <math>\beta^0</math> auf einem Allel wurden ausgeschlossen, mit Ausnahme der IVS-I-110 Mutationen. Patienten mit einem <math>\beta^0/\beta^0</math> Genotyp entsprechen nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet. Da 4 Patienten, die mit Betibeglogene autotemcel infundiert wurden, eine IVS-I-110 Mutation auf einem HBB-Allel aufweisen und von der Zulassung von Betibeglogene autotemcel umfasst sind, werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit für diese Patienten in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die einarmige, unverblindete Studie HGB-207. Eingeschlossen wurden Patienten <math>\leq 50</math> Jahre mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassaemia, die keinen <math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp haben. Zusätzlich wurden Daten der Studien HGB-204, HGB-205, HGB-212 und der Langzeitnachbeobachtungsstudie LTF-303 in das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers aufgenommen, siehe Tabelle 2.</p> <p>In HGB-207 wurden 16 Patienten aufgenommen, von denen 15 mit Betibeglogene Autotemcel behandelt wurden. Deutsche Zentren waren an HGB-207 und HGB-212 beteiligt.</p> <p>Aktuellster Datenschnitt für das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist der 12. Juni 2019.</p> <p>Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [8, 9] sowie bei internationalen Kongressen präsentiert [10].</p>	<p>Siehe vorangehende Anmerkung.</p>
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patienten mit schweren Erkrankungen. Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers war kein Patient aus den verschiedenen Studien verstorben.</p>	<p>Todesfälle wurden als Sicherheitsereignisse erfasst. Während der Studien traten keine Todesfälle auf.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Transfusionsunabhängigkeit</b></p> <p>Transfusionsunabhängigkeit ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Er reflektiert das Ansprechen der Gentherapie, steigert die Lebensqualität, erlaubt dem Patienten eine größere Unabhängigkeit und reduziert das Risiko von Langzeitkomplikationen einschl. Eisenüberladung und Infektionsrisiko. Transfusionsunabhängigkeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie.</p> <p>In der Auswertung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) erreichten 11 von 14 Patienten ohne einen <math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp eine Transfusionsunabhängigkeit über mindestens 1 Jahr. 9 von 11 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit &gt;6 Monate zeigen einen Hb-Wert &gt;9g/dl. Da es sich hier ausschließlich um transfusionsabhängige Patienten handelte, ist der Effekt eindeutig auf die Therapie mit dem lentiviralen Vektor zurückzuführen.</p> <p>Aus den kürzlich vorgestellten Daten der fortlaufenden Studien ist erkennbar, dass in HGB-212 9 von 11 Patienten ebenfalls eine Transfusionsunabhängigkeit erreichten [11], darunter 6 von 7 Patienten mit <math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp sowie 3 von 4 Patienten mit IVS1-110 Genotyp.</p>	<p>Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit (TI) ist definiert als kontinuierlicher Zeitraum von mindestens 12 Monaten ohne den Erhalt von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und einem gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von <math>\geq 9</math> g/dl zu jeder Zeit nach der Infusion mit Betibegogene autotemcel.</p> <p>Eine langfristige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da dadurch das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel der Vermeidung der Anämie erreicht werden kann.</p> <p>Der transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie liegt eine durch die deutlich reduzierte Produktion von funktionsfähigem <math>\beta</math>-Globin verursachten Anämie zugrunde, die häufige und lebenslange Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten erforderlich macht. Die erforderlichen Transfusionen können bei den Patienten darüber hinaus trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Weitere im Zusammenhang mit der Transfusionsunabhängigkeit (TI) stehende Endpunkte (z.B. die Zeit von der Infusion bis zum Erreichen der TI) werden im Beschluss nicht dargestellt, da sich aus den Daten keine Informationen ergeben, die über die Daten zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit hinausgehen. Ausgenommen hiervon ist die derzeit erfasste, mittlere Dauer der TI in den Studien, welche als Endpunkt „Beobachtungszeit mit TI“ ergänzend im Beschluss abgebildet wird.</p> <p>Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit wurde in allen Studien erhoben. Eine Behandlung mit Betibeglogene autotemcel führte innerhalb der Studie HGB-204 bei 8 von 10 (80 %) Patienten und innerhalb der Studie HGB-205 bei 3 von 4 (75%) der Patienten zu einer Transfusionsunabhängigkeit. In der Studie HGB-207 konnte zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts bei 13 von 15 (86,7 %) Patienten (davon 14 Patienten mit erforderlicher Nachbeobachtungszeit) eine Transfusionsunabhängigkeit festgestellt werden, in der Studie HGB-212 trifft dies auf 1 von 4 (25,0 %) Patienten zu, davon haben 2 die erforderliche Nachbeobachtungsdauer bereits erreicht. Für die Mehrheit (im Mittel ca. 80 %) der Patienten der Studien HGB-204, HGB-205 und HGB-207 konnte folglich nach einer Behandlung mit Betibeglogene autotemcel eine</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Transfusionsunabhängigkeit festgestellt werden. Die mediane Beobachtungsdauer beträgt 19 bis 56 Monate.</p> <p>Für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit wurden weder direkte noch indirekte Vergleiche vorgelegt. Aufgrund des bekannten natürlichen Verlaufs der Erkrankung ist jedoch nicht davon auszugehen, dass Patienten, die unter einer transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie leiden, im natürlichen Verlauf ihrer Erkrankung spontan klinisch relevant höhere Hämoglobinwerte erlangen und/oder unabhängig von regelmäßigen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten werden.</p> <p>Aus den Daten zur Transfusionsunabhängigkeit lässt sich daher ein sehr deutlicher Vorteil von einer Behandlung mit Betibeglogene autotemcel gegenüber dem erwarteten natürlichen Krankheitsverlauf in Bezug auf das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel, der Vermeidung der Anämie, ableiten.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Lebensqualität und Patient-Reported Outcome wurden mittels der validierten Fragebögen EQ-5D(-Y)-5L, PedsQL, SF-36v2 und FACT-BM erfasst. Die geringe Zahl der behandelten Patienten erlaubt keine valide Bewertung der Lebensqualität.</p>	<p>Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie HGB-207 mithilfe des PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory), SF-36 (Short-Form-36) und FACT-BMT (Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant) erhoben.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Veränderungen in der Endpunktkategorie Lebensqualität wurden deskriptiv beschrieben und es erfolgte keine Beurteilung der klinischen Relevanz. Ohne vergleichende Daten sind keine Aussagen über Veränderungen der Lebensqualität, gemessen mittels PedsQL, SF-36 und FACT-BMT, möglich. Zusammenfassend lassen sich aus den Ergebnissen zu den Endpunkten der Lebensqualität daher keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>II. Nebenwirkungen im Grad 3/4 traten bei &gt;90% der Patienten auf. Im Vordergrund stehen hämatologische und gastrointestinale Toxizität sowie Infektionen. Diese Nebenwirkungen sind charakteristisch für die myeloablative Therapie mit Busulfan und die autologe Stammzelltransplantation. Spezifische, unerwünschte Ereignisse mit Bezug zu Betibeglogene Autotemcel, z. B. Hinweise auf eine klonale Evolution hämatopoetischer Zellen, sind bisher nicht erkennbar. Aufgrund der Daten mit Gentherapien mit gamma-retroviralen Vektoren bei Immundefekten, bei denen eine klonale Dominanz der Entwicklung einer Sekundärleukämie voranging, erscheint dieser Parameter als patientenrelevant.</p>	<p>In den vorgelegten Studien wurden keine Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen beobachtet. Unerwünschte Ereignisse (UE) traten bei fast allen Patienten in den Studien auf. Schwere UE des Grades <math>\geq 3</math> traten bei 93,8 % der Teilnehmenden in Studie HGB-207 sowie bei 100 % bzw. 91 % der Studienteilnehmenden der Studien HGB-205 bzw. HGB-204 auf. Es handelte sich hierbei vorrangig um UE der Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ sowie „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Hämatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen sind charakteristisch für die vor Verabreichung von Betibeglogene autotemcel durchgeführte myeloablative Therapie. Schwerwiegende UE (SUE) traten bei 56,3 % der Patienten der Studie</p>



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		HGB-207 und bei 75 % bzw. 54,5 % der Patienten der Studien HGB-205 und HGB-204 auf. Eine abschließende Einschätzung des Nebenwirkungsprofils von Betibeglogene autotemcel ist aufgrund der begrenzten Daten zur Langzeitsicherheit und aufgrund fehlender vergleichender Daten nicht möglich. Aussagen zum langfristigen Nebenwirkungsprofil, insbesondere bezüglich eines möglicherweise auftretenden Risikos für eine Insertionsmutagenese, die potenziell zur Entwicklung einer Malignität führen kann, können ohne Langzeitdaten zum Sicherheitsprofil, welche u.a. in der Nachbeobachtungsstudie LTF-303 erhoben werden sollen, nicht getroffen werden. Aus den Daten zu den Nebenwirkungen lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.
	<p><b>4. 4. Bericht des G-BA</b></p> <p>Der Bericht des G-BA ist ausführlich. Er orientiert sich an der institutionseigenen Methodik. Der Bericht ist deskriptiv, bedingt durch das Fehlen einer ZVT und eines Kontrollarms.</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 5. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG beschränkt sich auf eine Schätzung der Zahl der zu behandelnden Patienten und auf eine Beschreibung der Prozedur der autologen Stammzelltransplantation.</p> <p>Es fehlen Daten zu den Kosten der aktuellen Standardtherapie bei Patienten, die nicht für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind. Diese beinhalten vor allem die lebenslange Versorgung mit Erythrozytenkonzentraten. Dazu kommen spezifische Gesundheitsleistungen wie die Eiseneleminationstherapie, bildgebende und laborchemische Kontrollen der Eisenüberladung und extramedullärer Hämatopoese insbesondere bei Patienten mit Thalassaemia intermedia, Behandlung von Komplikationen der Eisenüberladung wie Diabetes mellitus sowie andere endokrinen Störungen insbes. bei älteren Patienten und Fertilitätsmaßnahmen bei Frauen.</p> <p>Es ist nicht anzunehmen, dass alle Patienten nach einer Gentherapie unabhängig von diesen spezifischen Gesundheitsleistungen sein werden.</p>	<p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet. Bei Betibeglogene autotemcel handelt es sich um ein Zellprodukt, welches aus autologen CD34+-Stammzellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine HSZ-Mobilisierung und eine Apherese der Stammzellen notwendig. Da die HSZ-Mobilisierung und die Apherese der Stammzellen Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Vor der Infusion von Betibeglogene autotemcel muss eine vollständige myeloablative Konditionierung durchgeführt werden. Da diese ausschließlich im Rahmen der stationären Versorgung erfolgt, werden die der GKV zusätzlich anfallenden Kosten im stationären Bereich im Beschluss dargestellt. Die Fachinformation von Betibeglogene autotemcel enthält keine expliziten Vorgaben über die Art und Dauer der einzusetzenden Arzneimittel für die myeloablative Konditionierung, zudem können die Kosten der hierfür verwendeten Wirkstoffe (beispielsweise für den in den klinischen Studien verwendeten Wirkstoff Busulfan) in Form von krankenhausespezifischen Zusatzentgelten anfallen. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind daher nicht bezifferbar.</p> <p><i>(aus TG zum Beschluss zur Änderung der Therapiekosten für Betibeglogene autotemcel (β-Thalassämie) vom 3. Dezember 2020)</i></p>
	<p><b>5. Strukturkriterien</b></p> <p>Die Therapie mit Betibeglogene Autotemcel soll qualitätsgesichert an spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Dazu müssen unterschiedliche Kompetenzen gebündelt werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zelltherapeutische Kompetenz im Umgang mit hämatopoetischen Stammzellen, dokumentiert durch</li> </ol>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erfahrungen in der Durchführung von hämatopoetischen Stammzelltransplantationen               <ul style="list-style-type: none"> <li>o bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr durch Nachweis von allogenen Stammzelltransplantationen in dieser Altersgruppe durch Meldung an das Pädiatrische Register für Stammzell-Transplantationen (PRST) innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre und nachweisbare Qualitätssicherung; Erfahrung in der Durchführung von Leukapheresen zur Herstellung von Zelltherapeutika bei pädiatrischen Patienten bzw. Zusammenarbeit mit einem Entnahmezentrum, das Erfahrungen mit pädiatrischen Patienten hat;</li> <li>o bei Erwachsenen dokumentiert durch Meldung von &gt;120 autologen oder allogenen Ersttransplantationen an das DRST/EBMTR innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre und nachweisbare Qualitätssicherung; Erfahrung in der Durchführung von Leukapheresen zur Herstellung von Zelltherapeutika bzw. Zusammenarbeit mit einem Entnahmezentrum;</li> </ul> </li> <li>- Erfahrung in der Gewinnung, Vorbereitung zur Lagerung sowie Lagerung von Zellpräparaten bis zum Transport zur Weiterverarbeitung von Betibeglogene Autotemcel durch den Hersteller</li> <li>- Erfüllung der Auflagen des Herstellers von Betibeglogene Autotemcel (Zynteglo™) zum Umgang mit genmodifizierten hämatopoetischen Stammzellen</li> </ul>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. Fachspezifische Kompetenz in der Behandlung von Thalassämie-Patienten, dokumentiert durch</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ein Programm zur Betreuung von pädiatrischen und internistischen Patienten mit hereditären Hämoglobinopathien</li> <li>- Teilnahme an einem nationalen, indikationsbezogenen Register für Patienten mit <math>\beta</math>-Thalassämie</li> <li>- Erfahrungen in der allogenen Stammzelltransplantation von Patienten mit hereditären Hämoglobinopathien</li> </ul> <p>3. Kompetenz im Management schwerer Komplikationen der myeloablativen Konditionierung mit hochdosiertem Busulfan</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- räumliche und personelle Strukturen, einschl. qualifiziertem ärztlichem und pflegerischem Personal</li> <li>- Erkennung und Management von Veno-occlusive Disease, Verfügbarkeit von Defibrotide</li> <li>- strukturelle Anbindung an die Intensivmedizin.</li> </ul>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung beschäftigt sich mit einem Durchbruch in der Therapie der transfusionsbedürftigen Thalassaemia major. Allerdings betrachtet die Nutzenbewertung des G-BA nicht die Studienpopulation im zulassungskonformen Anwendungsgebiet, da die Patienten mit IVS1-110 Mutation von der Nutzenbewertung ausgenommen wurden.</p> <p>Die Daten belegen Wirksamkeit und Sicherheit eines gentherapeutischen Ansatzes bei Patienten mit Thalassaemia major. Mit Betibeglogene Autotemcel werden hämatopoetische Stammzellen in die Lage versetzt, funktionsfähige Hämoglobinketten über einen Zeitraum von mindestens mehreren Jahren zu produzieren. Damit können die Patienten transfusionsunabhängig werden.</p> <p>Diese Form der Gentherapie erfordert eine myeloablative Therapie und eine autologe Stammzelltransplantation. Vor allem die konditionierende Therapie ist mit einer hohen Rate schwerer Nebenwirkungen belastet, glücklicherweise bei den bisher behandelten Patienten ohne Therapie-assoziierte Mortalität. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass die Konditionierung mit Busulfan insbesondere das erhöhte Risiko einer Venocclusive Disease beinhaltet.</p> <p>Trotz der beeindruckenden Daten bleiben zahlreiche Fragen offen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wie lange funktionieren die gentransfizierten Zellen?</li> <li>- Gibt es Langzeitnebenwirkungen durch die Stammzellmanipulation?</li> </ul>	<p>Für die Nutzenbewertung von Betibeglogene autotemcel für die Behandlung von Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie (TDT), die keinen <math>\beta^0/\beta^0</math>- Genotyp haben, wurden Daten der offenen, unkontrollierten, laufenden Phase-III-Studie HGB-207 und der offenen, unkontrollierten, abgeschlossenen Phase I/II Dosisfindungsstudien HGB 205 und HGB-204, sowie Daten zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit der offenen, unkontrollierten, laufenden Phase III Studie HGB-212 und ergänzend Daten der laufenden Follow-up-Studie LTF-303 herangezogen. Aus den Studien ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, zur Lebensqualität, sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>Außer zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit, lassen sich aufgrund fehlender vergleichender Daten für keinen in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkt Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p> <p>Für die Transfusionsunabhängigkeit wird auf Endpunktbene ein sehr deutlicher Vorteil von einer Behandlung mit Betibeglogene autotemcel gegenüber dem erwarteten natürlichen Krankheitsverlauf in Bezug auf das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel, der Vermeidung der Anämie, abgeleitet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hat dieser Ansatz in Kombination mit myeloablativer Therapie langfristig das günstigste Nutzen-/Risikoverhältnis?</li> <li>- Ist die Genterapie dem bisherigen Standard der kurativen, allogenen Stammzelltransplantation überlegen oder mindestens gleichwertig?</li> <li>- Welche biologisch charakterisierte Patientengruppe hat den größten Nutzen?</li> <li>- Welcher Anteil der Patienten benötigt auch nach der Genterapie noch eine aufwändige Eiseneleminationstherapie oder andere spezifische Gesundheitsleistungen? Hintergrund dieser Frage sind weiter bestehende Komplikationen der Eisenüberladung oder eine unvollständige Korrektur der alpha/non-alpha Globinketten-Imbalance bei Transformation einer vorbestehenden Thalassaemia major in eine Thalassaemia intermedia. Diese Patienten sind ohne Transfusionsbedarf, haben jedoch eine gesteigerte Eisenresorption.</li> </ul> <p><b>1.</b></p> <p>Die Therapie von Patienten mit transfusionsbedürftiger Thalassämie mit Betibeglogene Autotemcel ist ein Durchbruch. Derzeit ist sie eine Option bei Patienten, für die kein HLA-kompatibler, verwandter Stammzellspender zur Verfügung steht. Die geringe Zahl behandelter Patienten und die fehlenden Langzeitdaten lassen eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht zu.</p>	<p>Es kann jedoch keine Einschätzung vorgenommen werden, in welchem Ausmaß die bei einem Großteil der Patienten gezeigte Transfusionsunabhängigkeit zu einer Vermeidung von Komplikationen, die sich aus den bereits erfolgten regelmäßigen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten ergeben können, führt. Insbesondere bleibt unklar, inwieweit für Patienten mit erlangter Transfusionsunabhängigkeit weiterhin eine Eisenchelatherapie notwendig ist. Den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ist zu entnehmen, dass nur 13 von 32 Patienten (40,6%) der Studien HGB-204, HGB-205, HGB-207 und HGB-212 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 12.06.2019 eine Chelattherapie absetzen konnten (operationalisiert als Absetzen einer Chelattherapie für mindestens sechs Monate).</p> <p>In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Betibeglogene autotemcel festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Alle Behandlungen sollen in qualitätsgesicherten, prospektiv angelegten Registern dokumentiert werden. Register sollen international vernetzt sein und einen Vergleich mit Daten aus krankheitsbezogenen, klinischen Registern ermöglichen.	



## Literaturverzeichnis

1. Cario H, Hoferer A, Schmutz M, Sillaber C, Wörmann B: Beta Thalassämie, Onkopedia Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@guideline/html/index.html>
2. Cario H, Kohne E. AWMF S1-Leitlinie: Thalassämien. AWMF online. 2016; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-017.html>.
3. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD: Thalassaemia. Lancet 391:155-167, 2018. [DOI:10.1016/S0140-6736\(17\)31822-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31822-6)
4. Cario H, Lobitz S. Hämoglobinopathien als Herausforderung der Migrantenmedizin. Monatsschr Kinderheilkd. 166:968-976, 2018.
5. Kohne E, Kleihauer E: Hämoglobinopathien - eine Langzeitstudie über vier Jahrzehnte. Dtsch Arztebl Int 107:65-71, 2010. [DOI:10.3238/arztebl.2010.0065](https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0065)
6. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of beta thalassaemia intermedia. Br J Haematol 152:512-523, 2011. [PMID:21250971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21250971/)
7. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U et al.: Hemopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia: A Report From the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. Bone Marrow Transplant 51:536-541, 2016. DOI: [10.1038/bmt.2015.293](https://doi.org/10.1038/bmt.2015.293)
8. Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, et al.: Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human beta-thalassaemia. Nature 467:318-322, 2010. [DOI:10.1038/nature09328](https://doi.org/10.1038/nature09328)
9. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, et al.: Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. N Engl J Med 378:1479-1493, 2018. [DOI:10.1056/NEJMoa1705342](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705342)
10. [Schneiderman J, Thompson AA, Walter MC et al.](#): Interim results from the phase 3 HGB-207 (Northstar-2) and HGB-212 (Northstar-3) studies of betibeglogene autotemcel gene therapy (LentiGlobin) for the treatment of transfusion-dependent  $\beta$ -thalassaemia. [Transplantation and Cellular Therapy \(TCT\) February 2020, Abstract 118, siehe Anlage.](#)
11. Wienert B, Martyn GE, Funnell APW, Quinlan KGR, Crossley M: Wake-up Sleepy Gene: Reactivating Fetal Globin for beta-Hemoglobinopathies. Trends Genet 34:927-940, 2018. [DOI:10.1016/j.tig.2018.09.004](https://doi.org/10.1016/j.tig.2018.09.004)

## 5.7 Stellungnahme Celgene GmbH

Datum	09.03.2020
Stellungnahme zu	Betibeglogene autotemcel (autologe CD34+ hämatopoetische Stammzellen) / Zynteglo™
Stellungnahme von	<i>Celgene GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die <math>\beta</math>-Thalassämie ist eine angeborene genetische Erkrankung, bei der es aufgrund von Mutationen im <math>\beta</math>-Globin-Gen zu einer ineffektiven Erythropoese und einer chronischen Anämie kommt (1-3).</p> <p>Die Therapiemöglichkeiten in diesem Indikationsgebiet sind begrenzt: Für junge Patienten, bei denen sich typische Komplikationen wie eine Eisenüberladung noch nicht manifestiert haben und ein geeigneter Spender verfügbar ist, ist die allogene Stammzelltransplantation eine kurative Option. Patienten, die für diese Therapie nicht (mehr) infrage kommen, sind ihr Leben lang auf Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit Eisenchelatoren angewiesen (1).</p> <p>Transfusionen mit EK können kurzfristig die Anämie kompensieren und die eigene ineffektive Erythropoese unterdrücken. Gleichzeitig ist die Verabreichung von EK-Transfusionen mit dem Risiko einer Reihe akuter und langfristiger klinischen Nebenwirkungen sowie zeitlicher und psychosozialer Belastungen verbunden (1).</p> <p>Celgene möchte an dieser Stelle hervorheben, dass in der transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie allgemein ein sehr hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf besteht. Dieser lässt sich sowohl bei kurativen Therapieansätzen erkennen als auch bei Arzneimitteln, die zur Verbesserung der Anämie und somit zur Verbesserung des Managements dieser chronischen Erkrankung</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Celgene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
durch eine Reduktion der Transfusionslast einschließlich ihrer Risiken beitragen. Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Patientenrelevanz des Endpunktes Transfusionsreduktion für die Behandlung von Patienten mit transfusionsabhängiger $\beta$ -Thalassämie.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.22	<p>Anmerkung:</p> <p>Gemäß der G-BA Nutzenbewertung vom 17.02.2020 wurde der Endpunkt Transfusionsreduktion als nicht patientenrelevant betrachtet und damit nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (S.22).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Celgene ist der Ansicht, dass im vorliegenden Indikationsgebiet bei Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie der Endpunkt Transfusionsreduktion patientenrelevant ist, da jede Reduktion von Transfusionen für den Patienten relevant ist und den Gesundheitszustand des Patienten widerspiegelt. Die Begründung der Patientenrelevanz des Endpunktes Transfusionsreduktion wird im Folgenden ausführlicher dargelegt und umfasst zwei Aspekte:</p> <p><b>(A)</b> Direkte Widerspiegelung des klinischen Zustands des Patienten durch die Verbesserung der Anämie</p> <p><b>(B)</b> Eindämmung von akuten Nebenwirkungen und langfristigen Folgekomplikationen einer Transfusionstherapie</p>	<p>Eine langfristige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da dadurch das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel der Vermeidung der Anämie erreicht werden kann.</p> <p>Der transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie liegt eine durch die deutlich reduzierte Produktion von funktionsfähigem <math>\beta</math>-Globin verursachten Anämie zugrunde, die häufige und lebenslange Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten erforderlich macht. Die erforderlichen Transfusionen können bei den Patienten darüber hinaus trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.</p> <p>Weitere im Zusammenhang mit der Transfusionsunabhängigkeit (TI) stehende Endpunkte (z.B. die Zeit von der Infusion bis zum Erreichen der TI) werden im Beschluss nicht dargestellt, da sich aus den Daten keine Informationen ergeben, die über die Daten zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit hinausgehen. Ausgenommen hiervon ist die derzeit erfasste, mittlere Dauer der TI in den Studien, welche</p>

Stellungnehmer: Celgene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>(A)</b></p> <p>Transfusionsabhängige <math>\beta</math>-Thalassämie Patienten sind ihr Leben lang auf EK-Transfusionen in Kombination mit einer dauerhaften Eisenchelattherapie angewiesen.</p> <p>Laut der aktuellen deutschen Leitlinie hat die Transfusionstherapie das Ziel der Kompensation der Anämie und ihrer Folgen sowie die Unterdrückung der eigenen ineffektiven Erythropoese bei Erhalt eines Basis-Hämoglobin (Hb)-Werts (1).</p> <p>Dieser muss stabil gehalten werden, um die Symptomlast für den Patienten möglichst gering zu halten. Aus klinischer Sicht spiegelt der Hb-Wert den Schweregrad einer Anämie wider. Eine Stabilisierung des Hb-Werts entspricht einer klinisch relevanten Verbesserung der Anämie, welche sich in einer Reduktion der Transfusionslast als patientenrelevanten Therapieerfolg bemessen lässt (1).</p> <p>Ein reduzierter Bedarf an Transfusionen weist somit direkt auf eine Verbesserung des Gesundheitszustands des Patienten infolge der Verbesserung der Erythropoese und Anämie hin.</p> <p><b>(B)</b></p> <p>Auch wenn EK-Transfusionen eine essenzielle, lebensrettende Therapie für Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie darstellen und dadurch eine lebensbedrohliche Erkrankung in eine</p>	als Endpunkt „Beobachtungszeit mit TI“ ergänzend im Beschluss abgebildet wird.

Stellungnehmer: Celgene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>chronische überführt werden kann, ist die Transfusionstherapie unzureichend und häufig mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Folgen verbunden.</p> <p>Zu den akuten, teils schwerwiegenden Transfusionsnebenwirkungen zählen u. a. allergische Reaktionen, nicht hämolytische Transfusionsreaktionen und die transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (3).</p> <p>Langfristig ist die sekundäre Hämosiderose durch das mit den EK-Transfusionen zusätzlich aufgenommene Eisen das größte Risiko. Durch toxische, kumulierte Ablagerung in verschiedenen Organen führt Eisen zu einer nachhaltigen Schädigung und bedingt eine erhöhte Morbidität (z. B. Herzinsuffizienz, Lebeschäden, Diabetes mellitus) und Mortalität (3, 4).</p> <p>Zu den langfristigen Folgekomplikationen zählt auch die mit den EK-Transfusionen einhergehende starke negative Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten. Eine regelmäßige Transfusionstherapie stellt eine den Alltag von Patienten und Angehörigen umfassend bestimmende, zeitliche und psychosoziale Belastung dar. Insgesamt kann daher durch die Transfusionsreduktion die Vermeidung von Nebenwirkungen und Folgekomplikationen erreicht werden (5).</p> <p>Auch die Bundesärztekammer (BÄK) weist auf die Relevanz eines restriktiven Einsatzes von EK-Transfusionen hin. Wenn möglich, sind</p>	

Stellungnehmer: Celgene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kausale oder andere gleichwertige Therapien einer Transfusions-therapie immer vorzuziehen (6, 7).</p> <p>Fazit: Celgene stimmt der Ausführung des pU zur Patientenrelevanz des Endpunktes Transfusionsreduktion zu. Jede Reduktion der Transfusionslast spiegelt die Verbesserung des Gesundheitszustands eines Patienten wider und ist daher relevant. Eine Transfusionsreduktion führt zur Eindämmung der mit den Transfusionen einhergehenden Nebenwirkungen und Folgekomplikationen. Somit ist der Endpunkt Transfusionsreduktion patientenrelevant und sollte in der Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	



## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia-Leitlinien: Beta-Thalassämie. 2019 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@guideline/html/index.html>].
2. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Leitlinie AWMF 025/017 Thalassämie: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2016 [Available from: <https://thalassaemia.org.cy/download/guidelines-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-3rd-edition-2014-english/?wpdmdl=3243&refresh=5cf14a0223b5d1559316994>].
3. M. D. Cappellini, A. Cohen, J. Porter, A. Taher, V. Viprakasit. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2014.
4. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-029l\\_S2k\\_sekund%C3%A4re\\_Eisen%C3%BCberladung\\_bei\\_angeborenen\\_An%C3%A4mie\\_n\\_2015-07.pdf2015](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-029l_S2k_sekund%C3%A4re_Eisen%C3%BCberladung_bei_angeborenen_An%C3%A4mie_n_2015-07.pdf2015) [
5. M. D. Cappellini, J. B. Porter, V. Viprakasit, A. T. Taher. A paradigm shift on beta-thalassaemia treatment: How will we manage this old disease with new therapies? Blood Rev. 2018;32(4):300-11.
6. Bundesärztekammer (BAK). Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten [https://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/QLL\\_Haemotherapie\\_2014.pdf2014](https://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf2014) [ 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014: [
7. Bundesärztekammer (BAK). Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) [https://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Richtlinie\\_Haemotherapie\\_E\\_A\\_2019.pdf2019](https://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Richtlinie_Haemotherapie_E_A_2019.pdf2019) [

## 5.8 Stellungnahme Orchard Therapeutics B.V

Datum	09.03.2020
Stellungnahme zu	Autologe CD34+ hämatopoetische Stammzellen
Stellungnahme von	Orchard Therapeutics B.V.

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 17.02.2020 ist im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V die Nutzenbewertung des Gemeinsames Bundesausschusses (G-BA) für den Wirkstoff „Eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34+-Zellen angereicherte Population, die mit einem für das <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin-Gen kodierenden lentiviralen Vektor (LVV) transduzierte hämatopoetische Stammzellen (HSZ) enthält“ (im Folgenden bezeichnet als „autologe CD34+ hämatopoetische Stammzellen“) veröffentlicht worden [1].</p> <p>Die der Bewertung zugrunde liegende und zugelassene Indikation gemäß Fachinformation lautet: <i>„Zynteglo wird angewendet für die Behandlung von Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie (TDT), die keinen <math>\beta^0/\beta^0</math>-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).“</i> [2].</p> <p>Bei dem sich derzeit im laufenden Zulassungsverfahren der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) befindlichen Produkt OTL-200 der Firma Orchard Therapeutics B.V. (im Folgenden bezeichnet als Orchard) handelt es sich ebenfalls um eine Therapie mit genetisch modifizierten autologen CD34+ hämatopoetischen Stammzellen. Daher sieht sich Orchard als zu einer Stellungnahme berechtigtes Unternehmen in dem vorliegenden Verfahren.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Orchard nimmt nachfolgend zu folgendem Punkt Stellung: <ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="212 435 833 467">• Definition der Intent to treat (ITT)-Population</li></ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 53, Z. 27 ff.	<p><i>„Ein zusätzliches Verzerrungspotential ergibt sich aus der Wahl der Auswertungspopulation für die Wirksamkeitsendpunkte. Zwei Personen der ITT-Population bleiben in der Auswertung der Transplant-Population unberücksichtigt. Für Studie HGB-207, in der eine schwangere Patientin keine Behandlung mit Zyltegro erhielt und daher nicht in die Transplant-Population einberechnet wurde, erscheint dies sachgerecht. Der Ausschluss eines Patienten aus der Studie HGB-204 aufgrund unzureichender Mobilisierung der autologen HSZ erscheint hingegen nicht sachgerecht und trägt zu einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse bei.“</i></p> <p>Aus Sicht von Orchard ist die Frage der Definition der ITT-Population für Gentherapien, welche einen aufwendigen Herstellungsprozess von der Entnahme des Zellmaterials beim Patienten bis hin zu der Auslieferung des abgabefertigen Arzneimittels durchlaufen, komplexer zu betrachten als im Falle regulärer Arzneimittel. So gibt es eine Vielzahl von Ereignissen, die dazu führen können, dass der Patient das Arzneimittel nicht erhalten kann: Darunter fällt beispielsweise eine nicht erfolgreiche Produktion (z. B. aus dem vorgenannten Grund der nicht ausreichenden Mobilisierung autologer HSZ), eine Krankheitsprogression während des laufenden</p>	<p>Die Studie HGB-207 ist eine laufende offene, einarmige, Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Betibeglogene autotemcel bei Patienten <math>\leq 50</math> Jahre mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie, die keine <math>\beta 0</math> oder IVS-I-110 Mutation auf beiden HBBAllelen aufweisen. Die Studie wird seit August 2016 in 6 Ländern (Deutschland, Großbritannien, Italien, Frankreich, Thailand, USA) durchgeführt. Primärer Endpunkt ist die Transfusionsunabhängigkeit. Entsprechend der Zulassung werden für die Nutzenbewertung nur die 16 Patienten berücksichtigt, die zum Studienbeginn ein Alter von <math>\geq 12</math> Jahre aufwiesen. Davon brach eine Patientin die Studie nach der Mobilisierung und vor der Konditionierung aufgrund einer Schwangerschaft ab, sodass 15 Patienten in Phase 3 mit Betibeglogene autotemcel infundiert wurden.</p> <p>Die Studie HGB-204 ist eine abgeschlossene offene, einarmige, Phase I/II Dosisfindungsstudie, in der Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie (unabhängig des Genotyps) im Alter von 12 bis 35 Jahren untersucht wurden. Die Studie wurde im Zeitraum September 2013 und Februar 2018 in Thailand, Australien und den USA durchgeführt. Entsprechend der Zulassung</p>

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Herstellungsprozesses, welche eine Verabreichung des Arzneimittels unmöglich macht, da der Gesundheitsstatus des Patienten dies nicht zulässt, oder auch die aktive Entscheidung des Patienten, die Therapie doch nicht erhalten zu wollen.</p> <p>Aus welchem Grund der Patient das Arzneimittel nicht erhalten kann, ist hier für die Frage, ob ein Ausschluss aus der ITT-Population sachgerecht ist oder nicht, von untergeordneter Relevanz. So kann beispielsweise eine Frau, die nach Zellentnahme während des Herstellungsprozesses schwanger wird, eine Gentherapie üblicherweise nicht erhalten. Gleiches gilt für einen Patienten, dessen Gesundheitszustand sich rapide verschlechtert und somit eine Gabe der Gentherapie nicht mehr möglich ist. Somit kann die Einstufung, ob ein Ausschlussgrund sachgerecht ist und ein anderer nicht, im Fall der besonderen Situation der Gentherapien nur schwer bis kaum erfolgen.</p>	<p>werden für die Nutzenbewertung nur die 11 Patienten berücksichtigt, die keinen <math>\beta 0 / \beta 0</math> -Genotyp aufweisen. Davon wurde ein Patient aus der Studie ausgeschlossen, da die Mobilisierung und Gewinnung der autologen CD34+-Stammzellen nicht ausreichend erfolgen konnte, sodass 10 Patienten in Phase 3 mit Betibeglogene autotemcel infundiert wurden.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Autologe CD34+ hämatopoetische Stammzellen.
2. bluebird bio (Germany) GmbH 2019. Fachinformation Zynteglo 1,2 - 20 x 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion. Stand: Mai 2019.

## 5.9 Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH

Datum	09. März. 2020
Stellungnahme zu	Autologe CD34+ hämatopoetische Stammzellen
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH



Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>keine</i>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, 22 Zeile 1-14 (nach Tabelle)	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22	<p>Anmerkung:</p> <p>In seiner Bewertung stuft der G-BA den Endpunkt „Transfusionsreduktion“ als nicht patientenrelevant ein. Laut G-BA kann eine teilweise Reduktion des Transfusionsvolumen um &gt;50% nicht als patientenrelevant gesehen werden. Lediglich eine 100%ige Transfusionsreduktion könnte als patientenrelevant betrachtet werden. In diesem Fall wäre aber unklar, inwieweit sich dieser Endpunkt dann von dem patientenrelevanten Endpunkt „Transfusionsunabhängigkeit“ unterscheidet.</p> <p>Als Standardtherapie für beta-Thalassämie Patienten gilt eine wiederholte Gabe von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten zusammen mit einer Chelattherapie. Eine Verminderung der Transfusionen ist jedoch auch mit einer unmittelbaren Verringerung der zum Teil schweren Nebenwirkungen der Prozedur assoziiert, d.h. Reduktion der Eisenüberladung und damit einer Verringerung der Eisen-assoziierten Organbeeinträchtigungen, wie z. B. Herzmuskelschwäche</p>	<p>Eine langfristige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da dadurch das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel der Vermeidung der Anämie erreicht werden kann.</p> <p>Der transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie liegt eine durch die deutlich reduzierte Produktion von funktionsfähigem <math>\beta</math>-Globin verursachten Anämie zugrunde, die häufige und lebenslange Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten erforderlich macht. Die erforderlichen Transfusionen können bei den Patienten darüber hinaus trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.</p> <p>Weitere im Zusammenhang mit der Transfusionsunabhängigkeit (TI) stehende Endpunkte (z.B. die Zeit von der Infusion bis zum Erreichen der TI) werden im Beschluss nicht dargestellt, da sich aus den Daten keine Informationen ergeben, die über die Daten zum Endpunkt</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

<p>Seite, 22 Zeile 1-14 (nach Tabelle)</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>und Herzrhythmusstörungen, Leberfunktionsstörungen und Insuffizienz der Nebenschilddrüse-, Schilddrüse-, Hirnanhangs- und Bauchspeicheldrüse[1, 2]. Man sollte daher eine Veränderung der Transfusionshäufigkeit aufgrund der gleichzeitigen durch Verringerung schwerwiegender Nebenwirkungen der Standardtherapie als patientenrelevant erachten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Transfusionsreduktion um 50-100% sollten als patientenrelevante Endpunkte angesehen werden, da sie zu einer Reduktion der schwerwiegenden Nebenwirkungen der Standardtherapie führt.</p>	<p>Transfusionsunabhängigkeit hinausgehen. Ausgenommen hiervon ist die derzeit erfasste, mittlere Dauer der TI in den Studien, welche als Endpunkt „Beobachtungszeit mit TI“ ergänzend im Beschluss abgebildet wird.</p>

## **Literaturverzeichnis**

[1] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Beta Thalassämie 2012. [Access Date: 06.03.2020]

[2] Cario H. Beta ( $\beta$ )-Thalassämie. Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; 2012

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## A. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Betibeglogene autotemcel**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 24. März 2020

von 10.00 Uhr bis 11.17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **bluebird bio (Germany) GmbH:**

Frau Dr. Rancea  
Herr Dr. Hartrampf  
Frau Sager

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Hahn

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.:**

Frau Dr. Templin  
Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Dr. Garz  
Frau Scheler

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH):**

Herr Prof. Dr. Wörmann  
Herr Prof. Dr. Kulozik  
Frau Dr. Jarisch

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung : 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen – ich hätte fast gesagt – im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Sie sind nicht um Unterausschuss, sondern virtuell zugeschaltet. Wir haben uns heute in der Republik verstreut, um die Anhörungen durchzuführen. Es ist uns wichtig, dass wir so lange wie möglich versuchen, den Geschäftsbetrieb, gerade das Amnog-Verfahren betreffend, fortzuführen, damit wir nicht am Ende eine riesige Bugwelle aufbauen, die uns irgendwann einholen wird und wir auf Dauer Fristverzögerungen haben. Wir hoffen, dass die Technik funktioniert, sodass wir heute eine gesetzeskonforme Anhörung durchführen können.

Ich begrüße Sie, wie gesagt, ganz herzlich zum § 35 a-Verfahren Betibeglogene als ersten Wirkstoff, ein Orphan. Basis der heutigen Anhörung ist die Dosierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 17. Februar 2020, die Sie kennen, zu der eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen ist, nämlich zum einen von bluebird bio (Germany), dem pharmazeutischen Unternehmer, dann von der DGHO und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, von mehreren pharmazeutischen Unternehmern, namentlich von Celgene, Takeda, medac, Orchard Therapeutics B. V. und von Pfizer sowie vom BPI und vom vfa.

Weil wir auch hier wieder ein Wortprotokoll führen – es ist alles wie immer –, möchte ich zunächst die Teilnehmer begrüßen und namentlich erfassen, die an dieser Anhörung teilnehmen. Für den pharmazeutischen Unternehmer bluebird bio (Germany) GmbH müssten es Frau Dr. Rancea, Herr Dr. Hartrampf und Frau Sager sein, ja, sie sind da, für den vfa – es geht heute ein wenig durcheinander – Herr Rasch. Ja. Für Takeda Pharma müsste Herr Hahn da sein, ja, für den BPI Frau Dr. Templin und Herr Dr. Wilken, ja. Medac ist nach meiner Liste nicht vertreten. Für die DGHO und die GPOH müssten hier sein Herr Prof. Wörmann, Herr Prof. Kulozik und Frau Dr. Jarisch, ja, für Celgene müssten da sein Frau Dr. Garz und Frau Scheler, ja. Damit haben wir alle Teilnehmer, die anwesend sein müssten. Seien Sie uns herzlich willkommen.

Es gelten, wie gesagt, die allgemeinen Regeln. Wir führen ein Wortprotokoll. Deshalb bitte vor Ihrer Wortmeldung jeweils Ihren Namen und entsendendes Unternehmen oder Institution nennen. Wenn wir in die Anhörung gehen, bitte ich diejenigen, die Fragen stellen oder replizieren wollen, virtuell die Hand zu heben, damit wir das hier vorn sehen können. Ich werde Sie dann entsprechend der Reihenfolge der Wortmeldungen aufrufen. Zunächst würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einführend zur Dosierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte einzugehen. Danach gehen wir in ein munteres Frage-und-Antwort-Spiel. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Rancea, bitte schön.

**Frau Dr. Rancea (bluebird bio):** Vielen Dank, Herr Prof. Hecken, für die einführenden Worte. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die Möglichkeit, heute im Namen von bluebird bio Stellung nehmen zu dürfen, ganz besonders im Hinblick auf diese ungewöhnliche Situation, in der wir uns alle digital befinden. Unser Team besteht heute aus drei Personen: meinem Kollegen, Herrn Dr. Steffen Hartrampf. Er ist Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin und Direktor des Bereiches Medical Affairs. Er steht Ihnen für medizinische Fragestellungen zur

Verfügung. Als Nächstes haben wir Frau Ulrike Sager in der Leitung. Sie leitet das Market Access-Team und steht Ihnen zu sämtlichen Fragen bezüglich der Jahrestherapiekosten zur Verfügung. Mein Name ist Michaela Rancea. Ich bin Gesundheitsökonomin und Associate Direktor im Bereich Market Access. Ich werde Ihre inhaltlichen Fragen zum Dossier beantworten. Damit kennen Sie bereits circa 20 % des gesamten deutschen Teams von bluebird bio mit Hauptsitz in München.

Für unser Unternehmen ist der heutige Tag außergewöhnlich. Mit der Zulassung von Betibeglogene Autotemcel hat bluebird erstmalig weltweit eine regulatorische Zulassung für ein Arzneimittel – um genauer zu sein: für eine Gentherapie – erhalten. Wir haben gemeinsam zum allerersten Mal ein Nutzendossier geschrieben, wir haben es eingereicht, und jetzt sind wir hier und beantworten Ihre Fragen. In der heutigen Anhörung sprechen wir über Betibeglogene Autotemcel. Das ist der offizielle Wirkstoffname, den uns die WHO vor einigen Wochen zugesprochen hat. Deshalb haben wir auch im Dossier diesen sehr langen Wirkstoffnamen verwendet oder den Handelsnamen Zynteglo benutzt. Heute kürzen wir ab und sagen: Beti-Cel. Ich hoffe, das ist für Sie alle in Ordnung.

Die Zulassung für Beti-Cel ist begründet durch ein Studienprogramm, basierend auf vier Studien: den frühen Phase I- und Phase II-Studien HGB-205 und 204, der nachfolgenden pivotalen Phase III-Studie HGB-207 und der HGB-212. Diese vier Studien haben wir im Nutzendossier dargestellt und erachten alle für die Nutzbewertung als relevant. In der Stellungnahme konnten wir für die beiden Phase III-Studien Wirksamkeitsdaten nachreichen, die eine noch längere Nachbeobachtungsdauer hatten. Auf der Grundlage dieser vier Studien wurde am 29. Mai 2019 durch die Europäische Kommission Beti-Cel zugelassen. Das Anwendungsgebiet lautet: für die Behandlung von Patienten ab zwölf Jahren mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie (TDT), die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, aber keinen HLA-kompatiblen verwandten Spender haben.

Was aber bedeutet in diesem Zusammenhang „transfusionsabhängig“? – Das bedeutet einerseits, die Patienten haben seit der Geburt eine schwere vererbte Grunderkrankung, die transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie, kurz: TDT. Die Blutbildung dieser Patienten funktioniert nicht. Die roten Blutkörperchen werden nicht richtig gebildet und sterben früher ab. Dadurch ist der Körper anämisch, und lebensnotwendige Organe sind permanent sauerstoffunterversorgt. Ohne regelmäßige Bluttransfusionen versterben diese Patienten in früher Kindheit. Patienten, die trotz Therapie unterversorgt sind, leiden an schwerwiegenden Folgen der TDT, zum Beispiel Wachstumsstörungen, Skelettveränderungen wie Wucherungen über den Augenbrauen, Gedeihstörungen. Das heißt, die Pubertät wird sehr weit nach hinten verschoben oder sie erreichen sie gar nicht erst. Knochenerkrankungen wie Osteoporose, Diabetes, Leber- und Milzvergrößerungen sind hierbei besonders dramatisch.

Regelmäßige Bluttransfusionen bedeuten in diesem Zusammenhang alle zwei bis drei Wochen, sodass überlebenswichtige Organe ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden. Allerdings kommt es durch die regelmäßigen Bluttransfusionen zu einer Eisenüberladung des Körpers. Bei zwei bis drei Beuteln erhält jeder Patient alle drei Wochen die 200- bis 300-fache Dosis Eisen. Da der menschliche Körper nicht in der Lage ist, dieses überschüssige Eisen abzubauen, sind die Folgen der Eisenüberladung schwerwiegend. Auch hier sind Wachstumsstörungen, Infertilität, Herzprobleme, Leberzirrhosen und Diabetes nur einige von vielen.



Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden somit zwar versorgt, aber der Versorgungsbedarf ist trotz alledem noch erheblich; denn Bluttransfusionen und Eisenchelatoren sind keine kausale Therapie, sondern rein symptomatisch. Mit Beti-Cel haben Patienten eine Therapieoption, die die Krankheitsursache behebt und dadurch den Patienten transfusionsunabhängig macht. Das Prinzip der Gentherapie mit Beti-Cel besteht darin, funktionierende Kopien des Betaglobin-Gens den eigenen Blutstammzellen des Patienten hinzuzufügen. Das Prinzip ist das einer autologen Stammzelltransplantation. Das bedeutet, Patienten werden mobilisiert, Stammzellen werden entnommen und anschließend mit Beti-Cel in Ottobrunn bei München hergestellt. Wenn das fertige Produkt wieder im Therapiezentrum angekommen ist, erhalten Patienten eine Konditionierung und anschließend die Therapie mit Beti-Cel als Transfusion.

Wie sie vielleicht wissen, findet die Therapie gemäß Fachinformation ausschließlich in zertifizierten Behandlungszentren statt. Daher gebe ich Ihnen gern kurz einen Überblick zum heutigen Stand: Zum Stand heute gibt es in Deutschland ein zertifiziertes Behandlungszentrum. Das ist die Universitätsklinik in Heidelberg. Zusätzlich zertifizieren wir aktuell zwei weitere Zentren. Die Finalisierung wird bald stattfinden, dann werden wir es natürlich kommunizieren. Weitere Zentren sind bislang nicht geplant.

Das Therapieziel für diese Patienten ist klar. Es heißt: Transfusionsunabhängigkeit. Patienten sollen nicht mehr von Bluttransfusionen und Eisenchelatoren abhängig sein. In den zulassungsbe gründenden Studien wurde Transfusionsunabhängigkeit als Transfusionsfreiheit von mindestens einem Jahr und einem durchschnittlichen gewichteten Hb-Wert von über neun Gramm pro Deziliter definiert.

Somit komme ich zu dem bedeutendsten Teil, und zwar zur Wirksamkeit von Beti-Cel: Hierbei möchte ich explizit die Daten der pivotalen Phase III-Studie, der 207-Studie, hervorheben, für die wir in der Stellungnahme einen neuen Datenschnitt eingereicht haben. Durch die längere Nachbeobachtungsdauer konnten vier weitere Patienten ausgewertet werden, die alle Transfusionsunabhängigkeit erreicht haben. Somit sind nun 87 % der Patienten transfusionsunabhängig. Anstelle von median 18 Transfusionen pro Jahr vor der Behandlung benötigten diese Patienten jetzt keine mehr. Innerhalb des ersten Monats nach Beti-Cel-Transfusion erhielten Patienten ihre letzte Bluttransfusion. Über die Daten der anderen zulassungsbe gründenden Studien freue ich mich, gleich in der Diskussion zu sprechen. Aber dieser dramatische Effekt der Transfusionsunabhängigkeit wird potenziell ein Leben lang anhalten.

Um die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie weiter nachzuverfolgen, werden Patienten nach Studienabschluss in eine Langzeitstudie eingeschlossen und für weitere 13 Jahre nachbeobachtet. Damit würde ich gern zusammenfassen: Wir wissen, dass die spontane Heilung der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie aufgrund der genetischen Ursache der Erkrankung nicht möglich ist. Die bei den Patienten erreichte Transfusionsunabhängigkeit wird durch die Therapie mit Beti-Cel erreicht, indem Beti-Cel die zugrunde liegende Erkrankung behebt. Es wird erwartet, dass dieser Effekt ein Leben lang anhält und dadurch der Versorgungsbedarf der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet gedeckt wird. – Damit bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit und freue mich auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Rancea, für diese Einführung. Das hat sehr gut geklappt. Man konnte es sehr gut verstehen. Meine erste Frage

geht an die Kliniker, an Herrn Wörmann, Herrn Kulozik und Frau Jarisch. Mich würde interessieren, wie aus klinischer Sicht die Aussagen für Beti-Cel aus dem Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit über einen längeren Zeitraum – hier länger als ein Jahr – ohne Vergleich zum natürlichen Verlauf abgeleitet werden können und wie Sie die zum Teil schweren Nebenwirkungen, zum Beispiel durch die myeloablative Chemotherapie, im Verhältnis zum Nutzen einer Transfusionsunabhängigkeit in der klinischen Praxis werten. Das ist, glaube ich, eine sehr wichtige Frage. – Ich weiß nicht, wer beginnen möchte. Herr Wörmann, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Zuerst einmal vielen Dank für die Gelegenheit. Wir halten dieses Verfahren für ein sehr bedeutsames, obwohl die Anzahl der in Deutschland in den nächsten Jahren wahrscheinlich zu behandelnden Patienten relativ niedrig ist. Aber aufgrund der Option einer gentherapeutischen Korrektur einer hereditären Bluterkrankung ist das ein wegweisendes Verfahren. Der grundsätzliche Ansatz, dass wir hier in Richtung einer Heilung gehen, ist von extrem großer Bedeutung.

Wir haben uns im Vorfeld mit den Fachgesellschaften sehr intensiv mit diesem Thema auseinandergesetzt. Herr Prof. Kulozik nimmt an den Zulassungsstudien teil. Sie haben vielleicht in der Stellungnahme gesehen, dass die Zahl der von uns dort aufgeführten Patienten größer ist als die im Dossier, weil es sich um eine fortlaufende Studie handelt. Mein Vorschlag wäre, dass er den aktuellen Stand berichtet und anschließend Frau Jarisch den Teil der Selektion der Patienten, aber auch der Transplantation und der Nebenwirkungen der Zelltherapie bespricht. Als Drittes würde ich gern auf die Qualität und die Strukturkriterien eingehen. Ist das für Sie akzeptabel?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, Sie können währenddessen einmal schauen, was das für ein Bild ist, das hinter Ihnen hängt. Das würde ich Ihnen abkaufen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist Ernst von Leyden, Gründer des ersten Charité Cancer Centers zum Ende des vorletzten Jahrhunderts.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Prof. Kulozik, bitte.

**Herr Prof. Dr. Kulozik (GPOH):** Ich kann den Ausführungen von Frau Rancea im Wesentlichen nur zustimmen. Nach den aktuellen Daten, die mir vorliegen, ist es eine Behandlung, die bei den meisten Patienten zur Transfusionsfreiheit führt. Das ist für diese Patienten ein erheblicher Gewinn, weil sie typischerweise seit dem ersten Lebensjahr lebenslang eine regelmäßige Transfusionsbehandlung mit den beschriebenen Nebenwirkungen mitmachen. Die Transfusionsfreiheit kann man mit dem natürlichen Verlauf nicht erwarten. Es gibt keinen Patienten, der die richtige Diagnose einer transfusionsbedürftigen homozygoten  $\beta$ -Thalassämie hat, der von allein transfusionsunabhängig wird.

Die andere kurative Option bei diesen Patienten ist die allogene Stammzelltransplantation. Dazu wird Frau Kollegin Jarisch gleich etwas sagen. Bei Patienten, bei denen das möglich ist, also Patienten, die einen passenden, sprich: HLA-identischen Stammzellspender haben, ist Beti-Cel nicht zugelassen. Insofern ist das aktuell immer noch die Alternative. Aber für Patienten, die keinen solchen Spender haben, ist die Behandlung mit dieser Gentherapie aktuell die einzige Möglichkeit, Transfusionsfreiheit zu erreichen und letztlich von ihrer schweren chronischen Krankheit geheilt zu werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Prof. Kulozik. – Dann hätten wir jetzt Frau Dr. Jarisch und danach wieder Herrn Wörmann. Bitte schön, Frau Dr. Jarisch.

**Frau Dr. Jarisch (GPOH):** Ich möchte zu den Nebenwirkungen der Konditionierung im Rahmen der autologen Stammzelltransplantation Stellung nehmen. Da haben wir viel Erfahrung, auch mit anderen Erkrankungen, sodass man sagen kann: Wenn der Patient in einer guten Verfassung ist – das würden wir quasi als Voraussetzung haben, wenn er sich für eine allogene Stammzelltransplantation eignet –, wird er durch diese Therapie Nebenwirkungen wie Infektionen oder langfristige Nebenwirkungen im Rahmen der Konditionierung wie Infertilität haben können. Das sind aber Dinge, die man vorher mit den Eltern diskutiert. Auch eine Eisenüberladung kann im langfristigen Verlauf zu einer Infertilität führen. Aber insgesamt muss man sagen, dass die Nebenwirkungen der Konditionierung – die akuten wie die langfristigen – in einem Zentrum mit Erfahrung gut zu händelnde Nebenwirkungen sind, die man für die wirklich im langfristigen Verlauf positive Sache, dass die Patienten transfusionsabhängig sind, in Kauf nehmen kann. Das kann man sicher sagen.

Im Vergleich zur allogenen Stammzelltransplantation haben wir zusätzliche Risiken wie eine Graft-versus-host disease, die wir bei der autologen Stammzelltransplantation nicht haben. Auch da ist die Immunsuppression im Vergleich zur autologen Transplantation, also die Zeit, in der sich das Immunsystem nach dem Eingriff erholt, deutlich länger. Aber ich glaube, es geht jetzt nicht so sehr um den Vergleich allogenen versus Gentherapie, weil wir letztendlich die Zulassung nur für Patienten haben, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Jarisch. – Jetzt noch einmal Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht noch kurz, damit das nicht vergessen wird, vielleicht auch im Hinblick auf die Berechnung des IQWiG: Ein wichtiger Punkt ist: Wir können nicht grundsätzlich davon ausgehen, dass alle Patienten, die transfusionsunabhängig sind, langfristig arztunabhängig sind, auch nicht unabhängig vom Gesundheitssystem. Herr Kulozik hat es aufgezeigt. Vielleicht möchten Sie dazwischen kurz etwas sagen. Ich hatte das Gefühl, das war gerade eben Ihr Thema. Ist das okay?

**Herr Prof. Dr. Kulozik (GPOH):** Nein. Mein Handzeichen bezog sich auf eine Ergänzung zu den Aussagen von Frau Kollegin Jarisch.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Dann würde ich fortsetzen. Ich glaube, ein kritischer Punkt ist, dass wir durchaus die große Chance sehen, die Patienten transfusionsunabhängig zu haben, aber dass das Thema der Eisenbeladung wesentlich ist, das mit Eisenresorption zu tun hat. Das ist krankheitsimmanent. Das heißt, wir gehen im Moment davon aus, dass wir zwar Transfusionsunabhängigkeit, aber nicht per se vielleicht komplett in toto geheilte Patienten haben. Ich will es nur gern einbringen, weil das ein wichtiges Thema ist, auch bei der Berechnung, wie man so etwas langfristig einordnet.

Der für uns wichtigere Punkt war: Wir haben uns auch mit der Frage beschäftigt, wer eine solche Therapie in Deutschland durchführen sollte. Das ist in Fachgesellschaften immer ein etwas schwieriges Thema. Sie haben das bei den CAR-T-Zellen mitbekommen. Wir haben uns aber darauf verständigt, dass die damals mit Ihnen, den Kassen, den anderen Kostenträgern und den Leistungserbringern vereinbarte Drei-Säulen-Konzeption auch hierfür passen würde. Unser Vorschlag wäre, dass wir uns grundsätzlich ähnlich orientieren wie bei

den CAR-T-Zellen. Das bedeutet konkret, dass es eine fachspezifische Kompetenz dafür braucht, welche Patienten für diese Therapie wirklich geeignet sind. Das werden diejenigen sein, die nicht für allogene Transplantationen geeignet sind, weil sie keinen Spender haben, aber auch die, die aufgrund der Eisenbelastung nicht mit so vielen Nebenwirkungen einer autologen Transplantation rechnen müssen, dass es dort zu einer kritischen Toxizität, vielleicht sogar Sterblichkeit kommen kann. Die Selektion der Patienten erscheint uns ähnlich wie bei den CAR-T-Zellen von enormer Bedeutung. Deshalb sollten es Zentren sein, die ein Hämoglobinopathie-Programm in ihrer Institution haben.

Das Nächste ist die Kompetenz in der Zelltherapie. Das betrifft die Zertifizierung durch bluebird und grundsätzlich die Kompetenz, mit dieser Hochdosistherapie und den entsprechenden Nebenwirkungen umzugehen. Der dritte Punkt ist die Kompetenz im Management von Komplikationen. Das betrifft noch einmal die Nebenwirkungen. Wir haben in der Stellungnahme darauf hingewiesen, dass es bei eisenbelasteten Patienten möglicherweise zu kritischen Lebernebenwirkungen kommen kann. Das hat etwas mit dem Busulfan zu tun, und dafür braucht es eine Kompetenz. Das würde bedeuten, dass das Modell, das wir haben – Fachkompetenz, Zelltherapiekompetenz und Management bei Komplikationen – im Prinzip für Struktur- und Qualitätskriterien bei der Gentherapie der  $\beta$ -Thalassämie übernehmbar wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. Das bedeutet konkret, Sie würden anregen, dass wir ähnlich wie bei den CAR-T einen Block qualitätsgesicherte Anwendung in den Beschluss aufnehmen. – Jetzt habe ich mitgeteilt bekommen, Frau Schulz war noch dazwischen, und Herr Prof. Kulozik wollte auch etwas sagen.

**Frau Schulz:** Ich habe eine Frage zu dem neuen Datenschnitt, der in der Stellungnahme eingereicht wurde. Der neue Datenschnitt wurde sowohl für die pivotale Zulassungsstudie HGB-207 als auch für die HGB-Studie 212 eingereicht. Nach Abgleich mit den Informationen aus den Studienunterlagen handelt es sich um keinen präspezifizierten Datenschnitt. Vor dem Hintergrund wollte ich fragen, was die Rationale für den Datenschnitt war und warum der Datenschnitt nur für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit ausgewertet wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Rancea.

**Frau Dr. Rancea (bluebird bio):** Ihre Frage kann ich beantworten. Der Datenschnitt ist nicht geplant gewesen, wurde aber auf der Grundlage einer Anfrage der amerikanischen Zulassungsbehörde, der FDA, und der italienischen HTA-Behörde, der AIFA, durchgeführt, um längerfristige Durability-Daten aufzuzeigen. Weil wir die Daten aus dem Dezemberdatenschnitt vorliegen hatten, haben wir sie nachgereicht, um aufzuzeigen, dass die Patienten, die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht auswertbar waren, jetzt ausgewertet werden konnten und die Transfusionsunabhängigkeit erreicht haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Schulz, eine Nachfrage.

**Frau Schulz:** Genau, eine Nachfrage: Aber es ist richtig, dass der Datenschnitt tatsächlich nur für die Transfusionsunabhängigkeit ausgewertet wurde?

**Frau Dr. Rancea (bluebird bio):** Wir haben in unserer Stellungnahme die Daten für alle Transfusionsunabhängigkeitsergebnisse eingereicht. Das heißt, auch für die Zeit bis zum Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit und sämtlicher Mobilitätsendpunkte, die im Rahmen der Stellungnahme noch eingereicht wurden. Also: Transfusionsunabhängigkeit, Zeit zwischen der Infusion mit Betibeglogene Autotemcel bis zur letzten Transfusion mit Blut vor

der Transfusionsunabhängigkeit, Zeit zwischen Infusion bis zum Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit und der gewichteten durchschnittlichen Hb-Werte während der Transfusionsunabhängigkeit. Das waren die geforderten Daten. Diese haben wir alle in der Stellungnahme präsentiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schulz.

**Frau Schulz:** Vielleicht noch eine Nachfrage: Hintergrund, weshalb ich frage, ist, dass wir im Rahmen der Nutzenbewertung ein umfassendes Bild sowohl für Wirksamkeit als auch Sicherheit abbilden wollen, sodass uns auch die Sicherheit interessieren würde.

**Frau Dr. Rancea (bluebird bio):** Wir haben nachgefragt. Wir wollten gern die Sicherheitsendpunkte mit einreichen. Aber die waren nicht ausgewertet. Sie werden im nächsten geplanten Datenschnitt komplett ausgewertet. Sie liegen leider nicht vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann haben wir jetzt noch einmal Herrn Prof. Kulozik. Sie wollten noch etwas zu dem anmerken, was Frau Dr. Jarisch sagte. Herr Kulozik, bitte.

**Herr Prof. Dr. Kulozik (GPOH):** Ich glaube, es hat sich ergeben. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es hat sich erledigt. Vielen Dank. – Dann schaue ich in die Runde. Wir haben 49 Teilnehmer – nur damit Sie sehen, dass wir nicht allein sind. Wer möchte beginnen? Wer hat eine Frage? – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Guten Morgen. Es wurde gerade ein nächster Datenschnitt angesprochen. Mich interessiert vom pU, wann dieser geplant ist bzw. durchgeführt wird. Es wurde auch kurz die Studie HGB-212 angesprochen. Da gab es eine Diskussion darüber, welche Relevanz diese Studie für die Nutzenbewertung hat – bezogen auf die Basis der Mutation der Patienten, die in der Studie eingeschlossen waren. Die Frage würde ich gern an die Fachgesellschaften stellen, die sich dazu geäußert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte beginnen? – Zunächst Frau Rancea, danach würden wir entweder Herrn Wörmann, Herrn Kulozik oder Frau Dr. Jarisch bitten. Bitte schön, Frau Rancea.

**Frau Dr. Rancea (bluebird bio):** Zum ersten Teil, den Datenschnitten, kann ich gern Stellung nehmen. Wir planen jedes Jahr im Frühjahr um den März herum und im Spätsommer einen Datenschnitt, und das ist für die gesamte Nachbeobachtungsdauer. Das heißt, im März wird es einen Datenschnitt geben und dann ein Update, weil wir durch die konditionelle Zulassung durch die EMA die Daten jährlich updaten. Das ist der erste Teil.

Ich würde gern zu der zweiten Frage, zur HGB-212-Studie, zu den Gentypen, auf meinen Kollegen, Herrn Hartrampf, verweisen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hartrampf, bitte. Danach würde ich die Fachgesellschaften bitten.

**Herr Dr. Hartrampf (bluebird bio):** Die 212-er Studie ist insofern relevant, als dass Beti-Cel für alle Patienten zugelassen ist, die keinen  $\beta 0$ -Genotyp haben. Das bedeutet, dass alle Patienten, die auf beiden Allelen ein komplett funktionsloses Gen haben, außerhalb des Anwendungsgebietes liegen. Hingegen sind Patienten, die auf mindestens einem Gen noch eine, wenn auch minimale Restfunktion haben, Teil des Anwendungsgebietes. Bei der Mutation IVSI-110 handelt es sich um eine sogenannte Non-Betanol- oder auch Beta-Plus-

Mutation. Aufgrund dieser Tatsache ist die HGB-212 zulassungsrelevant und im aktuellen Stellungnahmeverfahren zu berücksichtigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Frage ging auch an die Kliniker. Herr Kulozik, bitte.

**Herr Prof. Dr. Kulozik (GPOH):** Es ist so, dass die Zulassung für alle Patienten mit mindestens einem Beta-Plus-Allel, wie wir das nennen, also einem Gen, das eine zumindest noch minimale Restaktivität erlaubt, freigegeben ist. Aus diesem Grunde haben wir in unserer Stellungnahme angeregt, dass die Patienten, die in der HGB-212-Studie erfasst wurden, in die Nutzenbewertung einbezogen werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak, reicht das? – Ja. Dann Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht kurz für die Nichtspezialisten: Die  $\beta$ -Thalassämie – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie sind so böse, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Entschuldigung. Aber eine genetisch extrem heterogene Erkrankung kann praktisch über 260 Mutationen, Genveränderungen bedeuten. Jede Familie, jede Sippe hat ihr eigenes genetisches Muster, das immer weitergegeben wird. Deshalb ist das, was wir hier machen, auch in der Zulassung mit  $\beta 0$  oder nicht  $\beta 0$  eine Vereinfachung dessen, was wir genetisch sehen. Deshalb ist es für uns wichtig, das differenzierter zu sehen. Deshalb hat Herr Kulozik ausdrücklich die spezifische Ein-Gen-Mutation genannt, weil durchaus zu erwarten ist, dass das zukünftige Muster der Patienten, die ansprechen, bunter und breiter sein wird als das, was uns jetzt in der Zulassung von der EMA mit einfach nur  $\beta 0/\beta 0$  vorgegeben wurde. Das ist, glaube ich, eine Öffnung, dass wir Patienten, auch wenn es kleine Gruppen sind, die potenziell profitieren können, drin haben möchten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller hat sich gemeldet. Bitte schön, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Nachfrage zu einer Frage, die Prof. Hecken vorhin stellte, und zwar fragte er nach den unerwünschten Ereignissen, die unter Myeloablation im Zusammenhang mit der Anwendung von Zynteglo im Vergleich zu den Nebenwirkungen bei regelmäßigen Transfusionen stattfinden. Dazu ist meine Frage: Wenn ein HLA-identischer Spender zur Verfügung steht, wird dann allogene transplantiert? Die Alternative zu Zynteglo ist eigentlich die Transplantation. Der Unterschied ist nur, dass kein Spender zur Verfügung steht, vielleicht auch vor dem, was Sie, Prof. Wörmann, erwähnten, nämlich der möglichen hepatischen Toxizität unter Busulfan bei Eisenüberladung. Wie findet da die Therapieentscheidung statt, und werden Patienten transplantiert, wenn ein Spender zur Verfügung steht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Herr Kulozik und dann Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Kulozik (GPOH):** Es ist so, dass die allogene Transplantation und die Genterapie nicht wirklich Alternativen sind, weil bei einem Patienten, bei dem eine allogene Transplantation möglich ist, eine Einwendung des Beti-Cel nicht möglich ist, weil das außerhalb der Zulassung wäre. Wenn wir die Nebenwirkungen der autologen Transplantation bei der Genterapie und denen einer chronischen Transfusionstherapie vergleichen – das ist

die Alternative –, dann haben diese Patienten, die die Genterapie erhalten, die erwarteten Nebenwirkungen einer Konditionierung für eine autologe Transplantation, die für wenige Wochen anhalten. Das sind Nebenwirkungen, die mit der Infektionsneigung nach einer Konditionierung zusammenhängen, aber auch schmerzhaft Komplikationen im Rahmen einer Mukositis, sodass diese akuten Nebenwirkungen für eine kurze Zeit von dem Patienten akzeptiert werden müssten, wenn er diese Therapie möchte. Er wird natürlich vorher darüber aufgeklärt, dass das eintreten kann.

Das betrifft auch die Hepatopathie. Wir haben vorhin diskutiert, dass diese Patienten vorher sorgfältig ausgewählt werden müssen, dass die Patienten, die ein hohes Risiko für eine solche Hepatopathie mitbringen – das sind insbesondere Patienten mit einer starken Eisenüberladung oder sonstigen Lebererkrankungen, einer Leberfibrose oder gar einer Zirrhose –, in der Regel von dieser Therapie ausgeschlossen würden. Die Frage war außerdem, ob allogene Transplantationen bei Patienten durchgeführt werden, die über einen allogenen Stammzellspender verfügen. Ich denke, dass in den meisten Zentren, die Patienten mit einer Thalassämie versorgen, den Patienten diese Therapieoption möglichst früh im Leben, sprich: noch möglichst im frühen Schulalter, angeboten werden wird. Es ist keine Verpflichtung, dass das angenommen wird. Aber die meisten Patienten – nicht alle – werden diese Behandlung akzeptieren, weil der Leidensdruck dieser schweren chronischen Erkrankung, die durch die allogene Transplantation oder bei den Patienten, bei denen eine allogene Transplantation mangels Spender nicht möglich ist, jetzt durch Genterapie vermutlich angenommen werden dürfte. Aber es wird auch Menschen geben, die nach der entsprechenden Information vor den möglichen Nebenwirkungen einer Konditionierung zurückschrecken. – Habe ich damit Ihre Frage beantwortet, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Ja, Sie haben meine Frage im Prinzip insofern beantwortet, als dass ich das so verstanden habe, dass in der Regel die Nebenwirkungen der Konditionierungstherapie, die sowohl bei einer klassischen allogenen Transplantation als auch unter Zynteglo auftreten, in Kauf genommen werden, weil man sich davon einen besseren Therapieeffekt verspricht. Davon gibt es natürlich Ausnahmen. Das haben Sie benannt – unter Lebertoxizität oder wenn man sich dagegen entscheidet. Aber im Prinzip habe ich Sie so verstanden, dass die zu erwartenden Nebenwirkungen aufgrund des langfristigen Benefits, den man davon erwartet, in Kauf genommen werden.

**Herr Prof. Dr. Kulozik (GPOH):** Beziehungsweise aufgrund des Leidensdrucks, den die Behandlung einer schweren chronischen Erkrankung mit regelmäßig erforderlichen Transfusionen und Eisneliminationstherapien mit sich bringt und den entsprechenden Komplikationen der Eisenüberladung.

**Frau Dr. Müller:** Darf ich noch einmal?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte, und dann Herr Wörmann und Frau Jarisch.

**Frau Dr. Müller:** Das heißt, in Bezug auf die Frage von Herrn Hecken, der nach den UE durch Myeloablation im Vergleich zu den Transfusionsnebenwirkungen gefragt hat, dass in der Regel die Nebenwirkungen durch Myeloablation, die im Wesentlichen denen unter Zynteglo, sofern man das bis jetzt beurteilen kann, entsprechen, in Kauf genommen werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wen haben wir jetzt? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht können wir das gegeneinander abwägen. Die Kurzantwort, Frau Müller, ist: Bei der autologen Stammzelltransplantation ist die Mortalität auch bei den bisherigen Erfahrungen mit Zynteglo null. Es ist kein Patient an den Komplikationen der autologen Stammzelltransplantation verstorben. Insofern: Ja, es gibt eine hohe Toxizität, aber offensichtlich eine managbare Toxizität. Vielleicht sollte ich kurz erwähnen, dass wir in der Hämatologie ein wenig leise sind, weil die allerersten Erfahrungen mit der Gentherapie bei Patienten mit schwerer Immundefizienz zwar erfolgreich waren, aber bei einem hohen Teil der Patienten sekundär zu Leukämien geführt haben. Wir wissen inzwischen, dass das ein Vektorthema war. Wir haben keine Hinweise darauf, dass das auch bei dem jetzt verwendeten Vektor auftritt. Trotzdem ist es eine traumatisierende Erfahrung gewesen.

Der Standard ist die allogene Stammzelltransplantation – trotz des Aufwandes, trotz der Toxizität, weil es ein kuratives Potenzial ist mit einer inzwischen jahrzehntelangen positiven Erfahrung. Hingegen würden wir mit dem, was wir jetzt von Zynteglo wissen, ein extrem hohes Potenzial sehen. Das ist eine gute Option. Die Toxizität ist wie die der autologen Stammzelltransplantation, aber die Langzeiterfahrungen fehlen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Jarisch, bitte.

**Frau Dr. Jarisch (GPOH):** Es wurde bereits alles gesagt. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer hat weitere Fragen? – Frau Göppel und danach Herr Jantschak.

**Frau Göppel:** Wir hätten eine Frage zur Eignung unabhängig von der Spenderverfügbarkeit für die Stammzelltransplantation. Welche Kriterien sind da zu berücksichtigen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Jarisch.

**Frau Dr. Jarisch (GPHO):** Ich habe die Frage nicht ganz verstanden. Könnten Sie die bitte noch einmal wiederholen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jawohl. Frau Göppel, noch einmal.

**Frau Göppel:** Wir interessieren uns für die Kriterien, wann ein Patient grundsätzlich für die Stammzelltransplantation geeignet ist, unabhängig davon, ob ein Spender verfügbar ist oder nicht. Welche Kriterien muss man berücksichtigen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Jarisch.

**Frau Dr. Jarisch (GPHO):** Wenn wir einen Patienten haben, bei dem eine transfusionsbedürftige Thalassämie diagnostiziert wird, wird grundsätzlich nach der Diagnosestellung mit den Eltern besprochen, dass der einzig kurative Ansatz die allogene Stammzelltransplantation ist. In fast allen Fällen besteht auch der Wunsch der Eltern, dass diese durchgeführt wird, weil sie sich informieren und wissen, welche Bedeutung diese chronische Erkrankung für Mortalität, auf Lebensqualität hat. Das heißt, schon wenn die Kinder ganz jung sind, ein oder zwei Jahre, wird nach einem HLA-identen Spender geschaut, wenn es keine Geschwister gibt, dann auch in der Verwandtschaft, wo wir oft Spender finden, oder aber ein Fremdspender. Das sind die Kriterien. Das heißt, jeder Patient hat per se eine Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation. Diese Frage wird schon im ganz frühen Kindesalter geklärt, a) weil der Wunsch der Eltern besteht und b) wir wissen, dass die Komplikationen einer allogenen Stammzelltransplantation deutlich mit dem Alter ansteigen,



besonders wenn die Patienten über 14 Jahre alt sind. Auch die EBMT und alle anderen Fachgesellschaften empfehlen, dass die Stammzelltransplantation möglichst im Vorschulalter durchgeführt werden soll. Aber per se eignet sich jeder Patient für eine Transplantation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend dazu Herr Hartrampf.

**Herr Dr. Hartrampf (bluebird bio):** Ja, das ist richtig, Herr Wörmann. – Ich würde gern noch kurz Bezug nehmen auf die Aussagen von Herrn Wörmann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, machen Sie das bitte.

**Herr Dr. Hartrampf (bluebird bio):** Die Nachbeobachtung der Patienten ist uns besonders wichtig. Alle Patienten aus den Zulassungsstudien werden im Rahmen einer Langzeitstudie über 15 Jahre nachbeobachtet, sodass wir mittel- und langfristige Daten nicht nur zur Effektivität, sondern auch zur Sicherheit und Lebensqualität von den Patienten erfassen, um gegebenenfalls zu einem späteren Zeitpunkt noch Ereignisse sammeln zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Dr. Grell und Herrn Jantschak. Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Guten Morgen. Ich habe zwei Fragen, zum einen: Gibt es Unterschiede zwischen den DGHO-Anforderungen und zu denen der Qualifizierung des pU? Die andere Frage bezieht sich auf das von der EMEA beauftragte Register, das im Vergleich durchgeführt werden soll. Was sind die Outcome-Parameter?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu? – Herr Hartrampf, bitte.

**Herr Dr. Hartrampf (bluebird bio):** Zu den Selektionskriterien der Zentren haben wir uns verschiedene Kriterien angeschaut. Herr Wörmann hat hierzu die ersten Erläuterungen gegeben. Wir haben uns insbesondere die Expertise des Zentrums in der Indikation  $\beta$ -Thalassämie und die Vernetzung mit anderen Kliniken angeschaut. Wir haben uns die aktuelle Qualität und Kapazitäten in der Stammzelltransplantation angeschaut. Was für uns ebenso wichtig ist, sind die Verfügbarkeiten in der IT, im Datenschutz, in der Logistik, und natürlich müssen vertragliche Voraussetzungen vorliegen. Wir haben das entsprechend operationalisiert und mit Transplantationszahlen hinterlegt, die aktuell an den Kliniken durchgeführt werden, und in Bezug darauf quantifiziert, wie viele Patienten mit Hämoglobinopathien an den Zentren tatsächlich behandelt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht das Frau Grell?

**Frau Grell:** Ich glaube, das war nicht so ganz meine Frage. Vielleicht kann Prof. Kulozik noch etwas dazu sagen. Wenn er sich die DGHO-Kriterien anschaut, gibt es Unterschiede; denn er ist bereits qualifiziert. Wie viele Zentren würden das in Deutschland in etwa erfüllen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kulozik.

**Herr Prof. Dr. Kulozik (GPOH):** Die DGHO-Kriterien würden sicherlich einer größeren Anzahl von Zentren ermöglichen, diese Therapie durchzuführen, weil die Qualitätskriterien, die dort sinnvoll genannt sind, eine größere Anzahl von Kliniken erfüllt. Es ist so, dass man sich tatsächlich überlegen kann – aber dazu möchte ich hier keine feste Meinung haben –, ob man bei einer insgesamt sehr geringen Zahl von Patienten, die diese Indikation in Deutschland erfüllen – – Wir gehen von einer Zahl von insgesamt, also nicht jährlich dazukommend, sondern heute in Deutschland lebend, zwischen 50 und 100 aus. Die ersten initialen Erfahrungen, die wir beim Screening dieser Patienten im Moment machen, sind, dass es sich

vielleicht eher an die 50 als an die 100 angrenzt. Da kann man sich überlegen, auf wie viele Zentren man das in Deutschland fokussiert. Wenn man die sehr weitrastrigen Qualifikationskriterien der DGHO nimmt, wäre das wie auch bei den CART-T-Zellen sicherlich eine große Zahl von Zentren, die insgesamt nur eine kleine Zahl dieser  $\beta$ -Thalassämie-Patienten mit einer Gentherapie behandeln würden, wenn es wirklich alle machten. Insofern muss sich jedes Zentrum überlegen, ob es sich lohnt, diesen Vorlauf und die Vertragsgestaltung mit bluebird bio einzugehen. Aber grundsätzlich sind das vernünftige Strukturkriterien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich ergänzend dazu Herrn Wörmann und Wortmeldungen von Herr Jantschak, Herrn Kulig und Frau Göppel. Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es ist nett, Frau Grell, wenn Sie von DGHO-Kriterien sprechen. Die in der Stellungnahme aufgeführten Kriterien sind mit GPOH, also ganz speziell mit den Pädiatern und Herrn Kulozik abgesprochen. Der kritische Punkt daran ist, dass wir das Register dort erwähnt haben. Wir denken, dass es auch hier notwendig ist, nicht ein Produkt-, sondern ein indikationsbezogenes Register zurate zu ziehen. Die Heidelberger haben ein solches aufgebaut. Wir haben zum Beispiel als Kriterium aufgenommen, dass dort dokumentiert werden muss. Wenn man darüber noch die Zahl nimmt, dass es ein etabliertes Hämoglobinopathie-Programm sein muss, dann wird die Zahl der Kliniken in Deutschland klein, und eigentlich waren wir bei maximal fünf in Deutschland angekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Grell, ist das okay?

**Frau Dr. Grell:** Ganz wunderbar. Vielen Dank. Würde der Hersteller vielleicht noch einmal zum Register und den Outcome-Parametern, was von der EMA beauftragt ist, Stellung nehmen, wenn ich fragen darf?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte für den pU antworten? – Herr Hartrampf.

**Herr Dr. Hartrampf (bluebird bio):** Herr Wörmann und Herr Kulozik haben das schon sehr schön ausgeführt. Es ist sehr erfreulich, dass rund um Herrn Kulozik und Heidelberg jetzt ein Indikationsregister für Patienten mit seltenen Anämien geschaffen wird, in dem auch die  $\beta$ -Thalassämie erfasst wird. Wir werden zusätzlich ein Produktregister REG 501 weltweit, aber auch in Deutschland etablieren, in dem Patienten, die mit Beti-Cel behandelt werden, eingeschlossen werden sollen. Bei den Effektivitätseindpunkten ist es so, dass hier Langzeitdaten zu Effektivität, Sicherheit und Lebensqualität erhoben werden sollen. Die ersten Patienten werden im Laufe dieses Jahres eingeschlossen werden können, und ähnlich wie in den Zulassungsstudien ist die Beobachtungszeit für die Patienten 15 Jahre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Grell

**Frau Dr. Grell:** Welche Parameter werden denn im Register erhoben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hartrampf.

**Herr Dr. Hartrampf (bluebird bio):** Wir orientieren uns insgesamt an den Zulassungsstudien. Transfusionsunabhängigkeit als wichtiger Endpunkt der Effektivität wird erfasst. Wir schauen uns die Nebenwirkungen an. Wir schauen uns die Eisenchelatherapie an. Wir schauen uns auch die Lebensqualität mit entsprechenden Instrumenten an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Als Nächstes habe ich Herrn Jantschak, dann Herrn Kulig und Frau Göppel. Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Eine kurze Rückfrage an den pU und die Fachgesellschaften in Bezug auf das Register: Herr Hartkamp hat gerade angesprochen, dass das Register in Heidelberg geschaffen wird. Da ist meine Rückfrage: Ist dieses von der DGHO angesprochene Register jetzt schon in der Lage, die relevanten Daten für Wirksamkeit, Nebenwirkungen zu erfassen? Oder wie lange muss ein möglicher Vorlauf sein, um mögliche Anpassungen vorzunehmen? – Das ist die erste Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Herr Kulozik ist zuständig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. Herr Kulozik, bitte.

**Herr Prof. Dr. Kulozik (GPOH):** Wie Herr Hartrampf eben sagte, gibt es zwei Register. Das eine Register, das wir bereits aufgebaut haben und das grundsätzlich schon Patienten registrieren kann, ist das Seltene Anämie-Register, in dem auch Patienten mit der Thalassämie eingebunden werden, weil die Thalassämie in Deutschland eine seltene Erkrankung darstellt. Dieses Register wird auf einer zentralen webbasierten Datenbank beruhen, der sogenannten Marvin, die in der GPOH entwickelt wurde und für die pädiatrisch-onkologischen Studien durchweg verwendet wird und die wir auch für das hämatologische Register verwenden. Dieses Register ist schon – ich sage einmal – von der Ethikkommission bestätigt. Im Moment sind wir in der Phase, dass die IT und die Programmierung der Datenbank erfolgt, sodass wir erwarten, dass wir ab April hier Patienten einschließen können. Das ist das Seltene Anämie-Register, das die Thalassämien inkludiert, was aber nicht für Patienten spezifisch ist, die eine Gentherapie erhalten haben.

Das von Herrn Hartrampf eben erwähnte REG 501-Register – das ist das Register, in dem spezifisch die Patienten erfasst werden sollen, die eine Gentherapie erhalten haben – ist aktuell noch in der Abstimmung mit der Ethikkommission Heidelberg.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Danke für die Information. Ich habe noch eine Rückfrage an Herrn Wörmann. Habe ich Sie richtig verstanden, dass Sie das Risiko einer Insertionsonkogenese von Zynteglo als gering einschätzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Alles, was wir bisher von dieser Art Vektor wissen, ist, dass das Risiko gering ist. Das ist eine schwierige Frage. Vielleicht ist es sogar null. Das wissen wir nicht, weil es ein völlig anderer Virus als der ist, der sich damals im DNA insertiert hat und an kritischen Bruchpunkten die Leukämie induzieren kann. Trotzdem müssen Sie uns zugestehen, dass wir bei einer so eingreifenden Therapie, die potenziell ein Leben lang eine virale Insertion bedeutet, ein wenig misstrauisch sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak, war es das?

**Herr Dr. Jantschak:** Ich hätte noch eine Frage zur Lebenserwartung der Patienten mit regelmäßiger Transfusion. Wie lange ist die Lebenserwartung der Patienten, die im Anwendungsgebiet eingeschlossen sind, ohne Zynteglo?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Kulozik.

**Herr Prof. Dr. Kulozik (GPOH):** Das ist eine sehr schwierig zu beantwortende Frage, weil die Patienten, die heute schon älter sind – und in diesem Kontext ist „schon älter“ zwischen 40 und 50 Jahren – zu ihren Kindertagen mit einer Eiseneleminationstherapie versorgt wurden, die aus verschiedenen Gründen suboptimal war, insbesondere die Compliance betreffend. Wenn wir die Kohorten heute ältere Patienten anschauen, dann ist die Lebenserwartung in der Größenordnung zwei Jahrzehnte, vielleicht etwas mehr verkürzt. – Das ist die Lebenserwartung.

Die Lebensqualität ist insbesondere durch die endokrinologischen Ausfälle, die wir anfangs diskutiert haben, bis dahin erheblich eingeschränkt. Das ist die Kohorte, die heute in diesem Alter ist. Wir haben vor etwa zehn Jahren eine Umstellung in der Eisenchelatherapie gehabt, in der die Compliance grundsätzlich deutlich besser werden kann, weil das keine Infusions- und keine parenterale Therapie mehr sein muss, sondern eine orale Therapie. Die Lebenserwartung der Kinder einzuschätzen, die noch Kinder oder Jugendliche sind, ist, glaube ich, heute noch nicht seriös möglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann ergänzend. Dann habe ich Wortmeldungen von Herrn Kulig, Frau Göppel und Frau Müller. Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich möchte das ausdrücklich bestätigen. Die Charité hat am Campus Virchow, wo ich bin, ein eigenes Hämoglobinopathie-Programm, das wir initial mit den Pädiatern begonnen haben, an dem ich auch beteiligt bin. Wir können das nicht sagen. Der kritische Punkt ist die Compliance zur Eisenchelatherapie und die Fortsetzung dessen, was in der Pädiatrie begonnen wurde. Patienten, die das leisten können, haben heute wenig Morbidität, sind allerdings langfristig an die Eisenchelatherapie und die Transfusionen gebunden. Wir müssen dazu sagen, dass wir durch die Migrationswelle eine Gruppe von Personen mit höherem Lebensalter haben, die nicht mit dieser Therapie großgeworden sind, sodass wir eine sehr gemischte Population von Patienten haben. Ich glaube, wir können zurzeit keine Schätzung der Lebenserwartung machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Frau Göppel hat die Wortmeldung zurückgezogen. Jetzt habe ich Herrn Kulig und dann Frau Müller.

**Herr Kulig:** Es gehen noch einmal zwei Fragen an den Unternehmer. Sie haben versucht, Daten mit einer Art externen Kontrolle aufgrund einer Krankenhausdatenbank aus England einzureichen. Frage hierzu: Wir haben gehört, Anwendungsgebiet ist mindestens ein Beta-plus-Gen mit gewisser Restaktivität. Wie sind die Patienten aus dieser Datenbank vergleichbar mit den Patienten der Studie, auch bezüglich der genetischen Kennzeichen? Kann man sagen, dass dort kein Spender verfügbar ist? Wie weit entsprechen die dem Anwendungsgebiet, und welche Endpunkte werden in dieser Datenbank überhaupt erfasst?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte? Frau Rancea, bitte.

**Frau Dr. Rancea (bluebird bio):** Ich bin mir nicht sicher, ob ich die Frage richtig verstanden habe. Beziehen Sie sich auf die Epizahlen? Oder worauf beziehen Sie sich genau?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Ich beziehe mich auf die HES Hospital Episode Statistics database aus England.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Rancea, jetzt wissen wir es.

**Frau Dr. Rancea (bluebird bio):** Genau. Wir haben die Daten aus England genommen, weil sie die bestverfügbare Evidenz haben. Wie wir heute gelernt haben, ist es sehr schwierig, erfasste Daten zu präsentieren. Die Daten aus England sind die, die am ausführlichsten berichtet waren. Deshalb haben wir sie herangezogen. Es ist eine englische Datenbank. Das ist eine andere Population, eine andere Kohorte. Aber das waren die, die vorlagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Sie können deshalb keine konkrete Aussage machen, ob die den Patienten in der Studie bzw. für das Anwendungsgebiet, das wir hier zu bereden haben, vergleichbar sind?

**Frau Dr. Rancea (bluebird bio):** Genau. Wir haben die Daten eingereicht, um nachzuweisen, dass Patienten, die Bluttransfusionen bekommen, nicht spontan heilen. Das ist die Analyse, die das nachgewiesen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kulig, ist das okay?

**Herr Kulig:** Ja, das ist erst einmal okay. Ich habe noch eine kurze Frage zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit und Transfusionsreduktion um 100 %. Das haben Sie in Ihrer Stellungnahme auch angesprochen. Wir konnten in der Nutzenbewertung aufgrund der Studienunterlagen nicht abgrenzen, wie sich die Transfusionsreduktion um 100 % von der Transfusionsunabhängigkeit unterscheidet. Letztere ist definiert, dass mindestens zwölf Monate keine Transfusionen mehr benötigt werden. Können Sie kurz ausführen, wie die sich unterscheiden oder ob sie gerade hinsichtlich der zeitlichen Komponente deckungsgleich sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Herr Dr. Hartrampf (bluebird bio):** Ich würde das übernehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gerne.

**Herr Dr. Hartrampf (bluebird bio):** Herr Kulig, Sie haben es im Prinzip schon gesagt. Bei der Transfusionsunabhängigkeit wird neben einem stabilen Hb-Wert über neun Gramm pro Deziliter auch die Transfusionsfreiheit über einen Zeitraum von mindestens zwölf Monaten beurteilt. Das ist die zeitliche Komponente dabei. Bei der 100 %-igen Transfusionsreduktion ist es einfach nur die Tatsache, dass der Patient aktuell keine Transfusionen mehr braucht, unabhängig von dem Hb-Wert und auch nicht unter Berücksichtigung der Zeit über zwölf Monate. Dabei ist wichtig, zu verstehen: Ein Patient, der heute eine 100 %-ige Transfusionsreduktion hat, hat im Verlauf seiner Nachbeobachtung noch die Möglichkeit, den Endpunkt der Transfusionsunabhängigkeit zu erreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Herr Kulig?

**Herr Kulig:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, bitte schön.

**Frau Müller:** Ich habe eine kurze Nachfrage zu den beiden Registern, dem Indikationsregister, bei dem jetzt die Datenbank programmiert wird, und dem REG 501-Register, das sich derzeit in der Ethikabstimmung befindet. Soll das spezifische Register an das weitere

Indikationsregister für Seltene Anämien angedockt werden, oder soll es parallel laufen? Falls ja, entstehen da unter Umständen konkurrierende Strukturen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Hartrampf, bitte.

**Herr Dr. Hartrampf (bluebird bio):** Wir planen, dass das REG 501 und auch das Register für Seltene Anämien zusammenarbeiten, sodass keine konkurrierenden Strukturen entstehen, sondern dass man Synergien der beiden Register nutzen kann, um den Aufwand seitens der dokumentierenden Ärzte und des Personals so gering wie möglich zu halten und die beiden Register so effektiv wie möglich zu gestalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, ist das für Sie okay?

**Frau Müller:** Im Prinzip ja. Also keine doppelte Erfassung von beispielsweise Baselinedaten oder concomitant medications und solchen Dingen oder eventuell doch?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hartrampf.

**Herr Dr. Hartrampf (bluebird bio):** Ja, das ist richtig. Wir planen keine doppelte Erfassung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich hätte gern noch einmal den Themenkomplex Lebensqualität angesprochen. Können die Stellungnehmer dazu bitte auch etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann fragen wir einmal die Kliniker. Wer möchte? – Ich sehe Herrn Wörmann, Frau Jarisch und Herr Kulozik. Wir beginnen mit Herrn Wörmann

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nein, ich glaube, die beiden Pädiater sollten anfangen. Entschuldigung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gut. Wir beginnen mit den Pädiatern. Frau Dr. Jarisch, bitte.

**Frau Dr. Jarisch (GPOH?):** Wir können dazu sagen, dass die Lebensqualität der Patienten durch die regelmäßigen Transfusionen deutlich eingeschränkt ist. Das beginnt im frühen Kindesalter durch regelmäßige Blutentnahmen, die die Kinder traumatisieren. Es ist eine Abhängigkeit von einer Maßnahme, die dazu führt, dass ich mich wenig frei bewegen kann. Ich kann nicht länger als zwei oder drei Wochen aus Deutschland wegbleiben. Viele Familien sind aus dem türkischen oder arabischen Raum, aus Pakistan. Sie können also auch nicht in ihre Heimatländer fahren, weil dort die Blutversorgung nicht so sicher ist wie in Deutschland und weil wir das auch nicht empfehlen.

Insgesamt ist das für die Zeit Kindheit und Jugend eine große Belastung für die Kinder und die Familien. Sie fehlen oft in der Schule. Sie können bestimmte Berufsausbildungen nicht machen, weil sie alle zwei bis drei Wochen zur Bluttransfusion kommen müssen, vorher noch zur Blutentnahme. Nur die therapeutische symptomatische Therapie, die die Patienten durchmachen müssen, ist schon eine starke Einschränkung. Viele Familien sind durch die chronische Erkrankung des Kindes psychisch belastet, und auch die Patienten selber leiden in der Regel sehr stark darunter. Wenn im jungen Erwachsenenalter die Mortalität steigt, kommt es weiterhin dazu, dass die Patienten durch ihre Erkrankung durch endokrinologische Probleme, Diabetes mellitus, noch einmal deutlich in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sind.

Insgesamt kommt es immer auf den Patienten an sich an. Es gibt Patienten, die eine normale Schulausbildung haben, die eine Ausbildung machen und im Arbeitsleben stehen. Aber es gibt

auch eine ganze Reihe von Patienten, die das nicht schaffen, die letztendlich nicht arbeiten gehen oder langfristig ein Problem haben. Das ist die Realität, wie wir sie erfahren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Jarisch. – Ergänzend Herr Prof. Kulozik.

**Herr Prof. Dr. Kulozik (GPOH):** Vielleicht ist das auch ein Punkt zu den Registern, die eben angesprochen wurden, wie wir diese Lebensqualität erfassen. Das ist genau der Punkt, wo das Seltene Anämie-Register, also das breiter gefasste, bei uns akademisch aufgehängte Register, mit dem Register von bluebird bio, dem REG 501-Register, miteinander kooperieren, weil in dem REG 501-Register Lebensqualität spezifisch erfasst wird, während wir für die große Zahl der Patienten, die in dem akademischen Register erfasst werden, diese Lebensqualitätserhebung aus Aufwandsgründen nicht leisten können. Was wir aber versuchen werden, ist, dass wir in dem größeren Register im Sinne einer matched controls Patienten identifizieren, die bezüglich Alter, Geschlecht und vielleicht anderer Kriterien den gentherapierten Patienten ähnlich sind, die aber eine konventionelle Behandlung oder eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben, bezüglich ihrer Gentherapie vergleichend nachverfolgen wollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt habe ich noch Frau Holtkamp. Dann würde ich die Rednerliste schließen, weil wir schon deutlich über der Zeit sind. Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Vielen Dank für die Ausführungen. Weitere Fragen habe ich nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön, Frau Holtkamp. – Jetzt frage ich noch einmal in die Runde: Hat noch jemand eine Frage? – Ich sehe keine mehr. Dann würde ich Ihnen, Frau Dr. Rancea, die Möglichkeit geben, diese eine Stunde und 15 Minuten kurz zusammenzufassen, wenn Sie es möchten, um die wichtigen Punkte noch einmal hervorzuheben. Bitte schön.

**Frau Dr. Rancea (bluebird bio):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Ich fasse gern die wichtigsten Aspekte unserer heutigen Diskussion zusammen. Wir haben über die Therapie mit Beti-Cel gesprochen, darüber, dass Patienten im Anwendungsgebiet jetzt eine Therapieoption haben, die die zugrunde liegende Erkrankung anspricht, behebt und potenziell ein Leben lang anhält. Wir haben in diesem Zusammenhang über Langzeitdaten gesprochen, über die Langzeiterhebung der Studienpatienten, aber auch das geplante Register 501 durch die EMA. Wir hoffen, dass wir diese Fragen klären konnten.

Wir haben weiterhin über die Sicherheit der Therapie gesprochen und gesehen, dass erwartete Nebenwirkungen bekannt und gut handhabbar sind, die alle im Rahmen der autologen Stammzelltransplantation erfolgen. Wir haben darüber gesprochen, welche Patienten für die Therapie infrage kommen und in welchen Zentren die Therapie durchgeführt werden kann. Wir haben über die Qualifikationskriterien gesprochen, die die GPHO und die DGHO definiert haben, und die aktuell auch von uns verwendet werden. Vor allem aber haben wir darüber gesprochen, dass durch die Therapie mit Beti-Cel ein dramatischer Effekt für die Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie erzielt wird, der einzig durch die Therapie begründet werden kann. Patienten benötigen keine Bluttransfusionen mehr und sind somit Transfusionsunabhängig. – Damit bedanken wir uns.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Rancea, für die Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die Rede und Antwort gestanden haben. – Ich

glaube, das hat sehr gut geklappt. Ich habe nicht das Gefühl, dass das ein Defizit gegenüber einer normalen Anhörung war. Im Gegenteil, das nervige Gelaufe im Hintergrund hat nicht stattgefunden, das sonst immer stattfindet. Ich bedanke mich ganz herzlich. Dann können wir diese Anhörung beenden, und dann sage ich: bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 11:17 Uhr