

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Betibeglogene Autotemcel (Zynteglo™)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 24. März 2010  
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 Nutzen-dossier 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 Zulassungsbegründenden 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 Zulassungsbegründenden 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 handelnde 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 allogene 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 Transfusionsunabhängigkeitswirksamkeitsergebnisse 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 Bepitumumab 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 Gentyphen, 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 Zyteglo im Vergleich zu den Nebenwirkungen bei regelmäßigen Transfusionen stattfinden. Dazu ist meine Frage: Wenn ein HLA-identischer Spender zur Verfügung steht, wird dann allo-gen transplantiert? Die Alternative zu Zyteglo 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 Eiseneliminationstherapien 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 Kurzwort, 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 Genterapie 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 Thalasämie 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 Effektivitätspunkten 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 Eisenchelattherapie 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 inseriert 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 Eisenchelattherapie 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 Baseline-Daten 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 Schulbildung 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