

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**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**

Datum der Veröffentlichung: 17. Februar 2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund.....	5
1 Fragestellung.....	6
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	7
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	7
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien	9
2.3 Endpunkte.....	21
2.3.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	21
2.3.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte	23
2.4 Statistische Methoden	35
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	36
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	37
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	37
3.2 Mortalität	41
3.3 Morbidität	41
3.4 Lebensqualität	43
3.5 Sicherheit.....	46
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	52
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Zynteglo™.....	52
4.2 Design und Methodik der Studien	52
4.3 Mortalität	53
4.4 Morbidität	54
4.5 Lebensqualität	55
4.6 Sicherheit.....	56
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	58
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	59
Referenzen	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	7
Tabelle 2:	Charakterisierung der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207 sowie der Dosisfindungsstudien HGB-205 und HGB-204	9
Tabelle 3:	Charakterisierung der Extensionsstudie LTF-303	15
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention in den Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204	17
Tabelle 5:	Wesentliche Protokolländerungen	19
Tabelle 6:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204	21
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität.....	23
Tabelle 8:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	24
Tabelle 9:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität	27
Tabelle 10:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit	32
Tabelle 11:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte	35
Tabelle 12:	Anzahl Studienteilnehmende der Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204, die dem in der Fachinformation beschriebenen Anwendungsgebiet entsprechen	37
Tabelle 13:	Allgemeine Angaben der Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204	37
Tabelle 14:	Charakterisierung der Studienpopulation in den Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204; ITT-Population	39
Tabelle 15:	Veränderung der Transfusionsunabhängigkeit im Studienverlauf in den Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204; Transplant-Population	41
Tabelle 16:	Veränderung der VAS des EQ-5D(-Y) im Vergleich zu Baseline in der Studie HGB-207; Transplant-Population.....	42
Tabelle 17:	Veränderung des PedsQL im Vergleich zu Baseline in der Studie HGB-207; Transplant-Population.....	43
Tabelle 18:	Veränderung des SF-36 im Vergleich zu Baseline in der Studie HGB-207; Transplant-Population.....	45
Tabelle 19:	Veränderung des FACT-BMT im Vergleich zu Baseline in der Studie HGB-207; Transplant-Population.....	46
Tabelle 20:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in den Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204; ITT-Population	47
Tabelle 21:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % in den Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204; ITT-Population.....	47
Tabelle 22:	SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in den Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204; ITT-Population.....	50
Tabelle 23:	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 % in den Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204; ITT-Population	50
Tabelle 24:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	59

Abkürzungsverzeichnis

CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D(-Y)	EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen (Youth)
FACT-BMT	Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HSZ	Hämatopoetische Stammzellen
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ITT	Intention-to-Treat
IVS	Intervening Sequence
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MCS	Mentaler Summenscore
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PCS	Körperlicher Summenscore
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCL	replikationskompetente Lentiviren
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SF-36	Short-Form-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TDT	Transfusionsabhängige β -Thalassämie
TI	Transfusionsunabhängigkeit
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VAS	Visuelle Analogskala
VCN	Kopienanzahl des lentiviralen Vektors
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

CD34⁺-Zellen (Zynteglo™) sind 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. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (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 1. Halbs. 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 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).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Zynteglo zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Zynteglo in seiner Sitzung am 11. Februar 2020 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 13. November 2019 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 17. Februar 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Autologe CD34⁺ hämatopoetische Stammzellen (Zynteglo™) sind ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT), die keinen β^0/β^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.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Table 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für Nutzenbewertung	Begründung
Studien zum Wirkstoff CD34⁺-Zellen				
HGB-204 ¹⁾²⁾³⁾	Ja	Ja (Im Dossier ergänzend dargestellt)	Ja	In der Nutzenbewertung wird die dem AWG von Zynteglo entsprechende Patientenpopulation berücksichtigt. Offene, einarmige, Dosisfindungsstudie (Phase I/II) mit 24-monatiger Laufzeit. Patientenpopulation: 18 Personen mit TDT, die mit Zynteglo behandelt wurden, von denen 10 Personen einen Nicht- β^0/β^0 -Genotyp und 8 Personen einen β^0/β^0 -Genotyp hatten. Alle Personen schlossen die Studie ab und wurden für die langfristige Nachbeobachtung in Studie LTF-303 aufgenommen.
HGB-205 ¹⁾²⁾³⁾	Ja	Ja (Im Dossier ergänzend dargestellt)	Ja	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- β^0/β^0 -Genotyp hatten. Alle Personen schlossen die Studie ab und wurden für die langfristige Nachbeobachtung in Studie LTF-303 aufgenommen.
HGB-207 ²⁾⁴⁾	Ja	Ja	Ja	Laufende offene, einarmige Studie (Phase III) mit 24-monatiger Laufzeit. Patientenpopulation: 23 Erwachsene, Jugendliche und Kinder, von denen 23 einen Nicht- β^0/β^0 -Genotyp haben.

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für Nutzenbewertung	Begründung
HGB-212 ²⁾³⁾	Ja	Ja (Im Dossier ergänzend dargestellt)	Nein	Laufende offene, einarmige Studie (Phase III) mit 24-monatiger Laufzeit. Der Einschluss von Personen mit einem β^0/β^0 Genotyp entspricht nicht dem AWG gemäß FI. Zudem wurden entsprechend der Ein-/Ausschlusskriterien des Studienprotokolls Personen mit Vorliegen einer Mutation charakterisiert als non- β^0 (z. B. β^+ , β^E , β^C) auf mindestens einem HBB-Allel ausgeschlossen. Im Zusammenhang mit dieser Studie, wird die HBB-Mutation IVS I-110 (G->A) (Human Genome Variation Society (HGVS)-Nomenklatur HBB:c-93-21G>A) als äquivalent zu einer β^0 -Mutation betrachtet.
LG001 ⁵⁾	Ja	Nein	Nein	Es handelt sich in der Studie nicht um das zu bewertende Arzneimittel.
LTF-303 ²⁾⁶⁾	Ja	Ja (Im Dossier ergänzend dargestellt)	Ja	Laufende nicht-randomisierte, einarmige Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (Longterm Follow-up). Patientenpopulation: 37 Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit TDT, von denen 12 einen Nicht- β^0/β^0 -Genotyp, 8 einen β^0/β^0 -Genotyp und 12 SCD haben. Der Einschluss von Personen mit einem β^0/β^0 -Genotyp entspricht nicht dem AWG gemäß FI. Die mediane (min; max) Nachbeobachtungsdauer beträgt 40,48 (29,3; 58,6) Monate. Alle Personen waren bei der letzten Nachbeobachtung noch am Leben.
Studien zu externen Kontrollen und Registern				
REG-501 ⁷⁾	Ja	Nein	Nein	Daten und ein Studienbericht gemäß ICH E3 liegen zum Zeitpunkt der Dossier-einreichung nicht vor.

¹⁾ Dosisfindungsstudien gemäß EPAR.

²⁾ Hauptstudien gemäß EPAR. Dosisfindungsstudien: Die Daten der Patientenpopulation entsprechend des AWG wurden gepoolt und als „main studies“ berücksichtigt.

³⁾ Ergänzende Studien gemäß pU.

⁴⁾ Pivotal Zulassungsstudie.

⁵⁾ In der Studie-LG001 wurden die CD34⁺-Zellen mit einem anderen Vektor (HPV569 lentiviral vector encoding the human β A-T87Q-globin gene (LG001) vs. BB305 lentiviral vector to introduce the β A-T87Q-globin gene (alle anderen Studien)) transduziert.

⁶⁾ Supportive Studie gemäß EPAR.

⁷⁾ Nicht-interventionelle Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung (PAS) : Zur weiteren Charakterisierung und Kontextualisierung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Zynteglo bei Patienten ab 12 Jahren mit TDT, die keinen β^0/β^0 Genotyp haben, sollen Behandlungsdaten von Zynteglo in eine Produktregister (REG-501) erfasst werden und mit Daten von Patienten verglichen werden, die mit Transfusionen behandelt werden und/oder eine HLA-konforme allogene HSZT erhielten.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; EPAR: European Public Assessment Report; FI: Fachinformation; HBB: β -Globin; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SCD: Sichelzellerkrankheit; TDT: Transfusionsabhängige β -Thalassämie.

Zur Nutzenbewertung für CD34⁺-Zellen herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu CD34⁺-Zellen
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [19]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studien HGB-207 (NCT02906202) [11,12,13], HGB-205 (NCT02151526) [5,6,10], HGB-204 (NCT01745120) [7,8,9] und LTF-303 [2,3,4]
- Publikationen zum Wirkstoff CD34⁺-Zellen [24]

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung der CD34⁺-Zellen basieren auf der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207, den Dosisfindungsstudien HGB-204 und HGB-205 und der Langzeit-Nachbeobachtungsstudie LTF-303. Die Studien und die Interventionen werden in den Tabellen 2–4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207 sowie der Dosisfindungsstudien HGB-205 und HGB-204

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Studie HGB-207 Laufende offene, einarmige, multizentrische Phase-III-Studie mit einer 24-monatigen Laufzeit zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von LentiGlobin BB305 bei Patientinnen und Patienten mit TDT, welche nicht den β^0/β^0-Genotyp des HBB-Gens aufweisen.</p> <p>Studie HGB-205 Abgeschlossene offene, einarmige, monozentrische Dosisfindungsstudie (Phase I/II) mit einer 24-monatigen Laufzeit zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und dem Anwachsen des Transplantats von LentiGlobin BB305 bei Patientinnen und Patienten mit β-Hämoglobinopathien (SCD und TDT).</p> <p>Studie HGB-204 Abgeschlossene offene, einarmige, multizentrische, Dosisfindungsstudie (Phase I/II) mit einer 24-monatigen Laufzeit zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von LentiGlobin BB305 bei Patientinnen und Patienten mit TDT.</p> <p>Alle 3 Studien gliedern sich in folgende Studienperioden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Phase 1: Screening</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Studie HGB-207: Bis zu 90 Tage vor Mobilisierung ○ Studie HGB-205: Tage -97 bis -61 ○ Studie HGB-204: Bis zu ca. 35 Tage vor der Mobilisierung • <u>Phase 2: Mobilisierung und Gewinnung der autologen CD34⁺-Stammzellen, Herstellung von Zynteglo und Freigabe des Arzneimittels</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Studie HGB-207: Keine Tagesangaben; bis zu 2 Mobilisierungszyklen erlaubt ○ Studie HGB-205: Tage -60 bis -11; bis zu 2 Mobilisierungszyklen erlaubt ○ Studie HGB-204: Keine Tagesangaben; bis zu 2 Mobilisierungszyklen erlaubt • <u>Phase 3: Myeloablative Konditionierung und Infusion von Zynteglo (Tag 1)</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Studie HGB-207: ca. Tag -6 bis Tag -3; Tag 1 ○ Studie HGB-205: Tage -11 bis -7; Tag 0/1 ○ Studie HGB-204: Tage -7 bis -4; Tag 0

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> Phase 4: Follow-up, während des Engraftments und bis zu 24 Monate nach der <u>Zynteglo-Infusion</u> Studien HGB-207 / HGB-205 / HGB-204: Studienteilnehmende werden für 24 Monate nach der Zynteglo-Infusion nachverfolgt; anschließend Aufnahme in die Langzeit-Follow-up-Studie LTF-303.
Population	<p>Im Allgemeinen waren die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien HGB-204, HGB-205 und HGB-207 vergleichbar. Die nachfolgenden Angaben basieren auf den Ein- und Ausschlusskriterien der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207. Abweichungen innerhalb der Studien werden durch Zwischenüberschriften kenntlich gemacht.</p> <p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> Männer oder Frauen ≤ 50 Jahre. Diagnose einer TDT mit einer Krankheitsgeschichte an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten von mindestens 100 ml/kg/Jahr innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss (alle Patientinnen und Patienten) oder einer Anzahl an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten entsprechend Standard-Leitlinien von ≥ 8 Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten pro Jahr während der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss (Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre). Klinisch stabil, Karnofski Performance Status von ≥ 80 bei Erwachsenen (≥ 16 Jahre) oder Lansky Performance Status von ≥ 80 für Jugendliche und Kinder (< 16 Jahren). Behandlung und Nachverfolgung für mindestens die vergangenen zwei Jahre in einem spezialisierten Zentrum, mit detaillierten medizinischen Aufzeichnungen zu Transfusionen (inkl. Volumen und Einheiten der Erythrozyten sowie zugehörige Hämoglobinwerte vor der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten, Retikulozyten-Anzahl und relevante Blutbank-Details, soweit verfügbar), stationären Aufenthalten und Chelattherapien. <p><u>Abweichungen für Studie HGB-205</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 5 und 35 Jahren. Patientinnen und Patienten mit schwerer Sichelzellanämie oder TDT, unabhängig des Genotyps (z. B. β^0, β^+, β^E/β^0, β^S/β^S, β^S/β^0, β^S/β^+), mit einer bestätigten Diagnose durch Hb-Analyse. Patientinnen und Patienten, die für eine allogene HSZT in Frage kamen. <p><u>Abweichungen für Studie HGB-204</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 35 Jahren. Dokumentierter Hb-Wert zu Baseline oder prä-Transfusion ≤ 7 g/dl. Patientinnen und Patienten mit einem Karnofski Performance Status ≥ 60. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> Eine als β^0-Mutation charakterisierte Veränderung auf beiden HBB-Allelen. Im Zusammenhang mit dieser Studie wird die HBB-Mutation IVS I-110 (G->A) (Human Genome Variation Society (HGVS)-Nomenklatur HBB:c-93-21G>A) als äquivalent zu einer β^0-Mutation betrachtet (nur HGB-207). Positiv getestet auf HIV-Typ 1 oder 2 (HIV-1 bzw. HIV-2), Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus. Klinisch signifikante oder aktive bakterielle, virale, parasitische oder fungale Infektion bestimmt durch das medizinische Prüfpersonal. Leukozytenzahl $< 3 \times 10^9/l$ und/oder eine Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/l$ ohne Zusammenhang mit einem Hypersplenismus. Unbehandelte Blutgerinnungsstörung. Jedwede vorhergegangene oder gegenwärtige Malignität (mit der Ausnahme eines adäquat behandelten, konus-biopsierten in situ Zervixkarzinoms und Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms der Haut) oder myeloproliferative oder Immunschwäche-Erkrankung.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Direkte Familienangehörige (d. h. Eltern oder Geschwister) mit bekanntem familiären Krebsyndrom (insbesondere aber nicht limitiert auf erbliches Brust- oder Eierstockkrebsyndrom, erbliches nicht-polypöses kolorektales Karzinom oder familiäre adenomatöse Polyposis). • Vorherige HSZT. • Fortgeschrittene Lebererkrankung, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anhaltende Aspartat-Transaminase, Alanin-Transaminase oder Bilirubin mehr als 3 x ULN oder ○ Baseline-Prothrombin-Zeit oder partielle Thromboplastin-Zeit > 1,5 x ULN, mit Verdacht auf Lebererkrankung als Ursache oder ○ MRT der Leber zeigt deutliche Belege einer Zirrhose oder ○ MRT-Befunde deuten auf eine aktive Hepatitis, signifikante Fibrose, inkonklusive Hinweise auf eine Zirrhose oder eine Eisenkonzentration ≥ 15 mg/g hin, die eine Leberbiopsie bei Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre notwendig macht. Bei Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren führen diese MRT-Befunde zum Ausschluss, es sei denn eine Leberbiopsie könnte nach Meinung des medizinische Prüfpersonals weitere Daten zur Bestätigung der Eignung liefern und ist sicher durchzuführen. Falls eine Leberbiopsie basierend auf MRT-Befunden durchgeführt wird, führt jeder Beleg auf eine Zirrhose, Bridging Fibrosis oder aktive Hepatitis zum Ausschluss. • Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 70 ml/min/1,73 m² zu Baseline bestimmt durch die Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Kreatinin-Formel für ≥ 18-Jährige und den Bedside Schwartz Equation Calculator für unter 18-Jährige. • Unbehandeltes Anfallsleiden. • Diffusionskapazität von Kohlenstoffmonoxid (DLco) < 50 % des vorhergesehenen Wertes (korrigiert um den Hb-Wert und/oder das alveolare Volumen, nach klinischer Indikation). • Ein kardialer T2* < 10 ms im MRT. • Jeder andere Hinweis auf eine Eisenüberladung, der nach Meinung des ärztlichen Prüfpersonals einen Ausschluss bedingt. • Teilnahme an einer anderen klinischen Untersuchung mit einer anderen Prüfsubstanz innerhalb von 30 Tagen nach Screening. • Jeder andere Zustand, der Patientinnen und Patienten von einer HSZT ausschließen würde, bestimmt durch medizinisches Transplantations- oder Prüfpersonal. • Vorheriger Erhalt einer Genterapie. • Diagnose einer signifikanten psychiatrischen Erkrankung, die die Fähigkeit der Teilnahme an der Studie schwerwiegend einschränkt. • Einschätzung des medizinischen Prüfpersonals, dass die Patientin oder der Patient den im Studienprotokoll angegebenen Prozeduren nicht nachkommen würde. • Ein bekannter und verfügbarer HLA-kompatibler verwandter Spender. Falls regionale regulatorische Behörden dies verlangen, werden auch Patientinnen und Patienten mit einem bekannten und verfügbaren, HLA-kompatiblen nicht-verwandten Spender von der Studienteilnahme ausgeschlossen. • Jede Kontraindikation gegen G-CSF und Plerixafor während der Mobilisierung der HSZ und jede Kontraindikation gegen Busulfan und andere medizinische Produkte, die während der myeloablativen Konditionierung nötig sind, inklusive Hypersensitivität gegen die aktive Substanz oder einem der Trägerstoffe. <p><u>Abweichungen für Studie HGB-205</u> Verfügbarkeit eines bereitwilligen 10/10-matched HLA-kompatiblen Geschwister-spenders, es sei denn der Studieneinschluss wird durch das Comité de Surveillance nach Überprüfung des Falles empfohlen.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Die vorliegende Bewertung basiert auf der in der Fachinformation benannten Patientenspopulation.</p> <p>Studie HGB-207</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gescreente Patientinnen und Patienten mit Einverständniserklärung: N = 31¹⁾. • Patientinnen und Patienten mit absolvierter Mobilisierung/Apharese: N = 23 (Nicht-β^0/β^0-Genotyp: n = 23; ≥ 12 Jahre: n = 16; ≤ 12 Jahre: n = 7). • Patientinnen und Patienten mit CD34⁺-Zellen-Behandlung: N = 21^{2,3)} (≥ 12 Jahre: n = 15; ≤ 12 Jahre: n = 6). • Studie abgeschlossen: n = 3. <p>Studie HGB-205</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gescreente Patientinnen und Patienten mit Einverständniserklärung: N = 7. • Patientinnen und Patienten mit absolvierter Mobilisierung/Apharese: N = 7 (Nicht-β^0/β^0-Genotyp: n = 4; SCD: n = 3). • Patientinnen und Patienten mit CD34⁺-Zellen-Behandlung: N = 7 (Nicht-β^0/β^0-Genotyp: n = 4; SCD: n = 3). <p>Studie HGB-204</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gescreente Patientinnen und Patienten mit Einverständniserklärung: N = 23. • Patientinnen und Patienten mit absolvierter Mobilisierung/Apharese: N = 19⁴⁾ (Nicht-β^0/β^0-Genotyp: n = 11; β^0/β^0-Genotyp: n = 8). • Patientinnen und Patienten mit CD34⁺-Zellen-Behandlung: N = 18 (Nicht-β^0/β^0-Genotyp: n = 10; β^0/β^0-Genotyp: n = 8).
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studie HGB-207 Neun Studienzentren in 6 Ländern (Deutschland, Großbritannien, Italien, Frankreich, Thailand, USA).</p> <p><i>Studienzeitraum</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss erste/r Patient/in: 08.08.2016 • Letzte Visite letzte/r Patient/in vor Interimsdatenschnitt: 03.05.2019 • Interimsdatenschnitt: 12.06.2019 • Zusätzlicher Datenschnitt für pharmakodynamische Endpunkte: 13.12.2018 • Studie läuft noch <p>Studie HGB-205 Ein Studienzentrum in Frankreich.</p> <p><i>Studienzeitraum</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten: 07.06.2013 • Letzte Visite letzte/r Patient/in: 11.10.2017 • Datenschnitt: 11.10.2017 <p>Studie HGB-204 Vier Studienzentren in 3 Ländern (Thailand, Australien, USA).</p> <p><i>Studienzeitraum</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten: 05.09.2013 • Letzte Visite letzte/r Patient/in: 21.02.2018 • Datenschnitt: 07.03.2018
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte	<p>HGB-207 <u>Primärer Endpunkt</u> Anteil der Studienteilnehmenden, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit (TI) erfüllen. TI ist definiert durch einen gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von ≥ 9 g/dl ohne eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten über einen kontinuierlichen Zeitraum von ≥ 12 Monaten zu jeder Zeit nach der Infusion von Zynteglo.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
gemäß Studienprotokoll	<p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakterisierung der Studienteilnehmenden, die eine TI erreichen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dauer der TI. ○ Zeit zwischen der Infusion von Zynteglo und der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten vor Erreichen der TI. ○ Zeit zwischen der Infusion von Zynteglo und dem Erreichen der TI. ○ Gewichteter durchschnittlicher Hb-Wert während der TI. ○ Anteil der Studienteilnehmenden, die die Definition der TI zum Zeitpunkt der End-of-Study-Visite erfüllen. ○ Transfusionsfreies Überleben. • Charakterisierung Transfusionsreduktion: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Studienteilnehmenden mit einer Reduktion der Menge an Erythrozytenkonzentraten (ml/kg) zwischen den Monaten 12 und 24 (Zeitraum 12 Monate) nach der Infusion von Zynteglo von mindestens 50, 60, 75, 90 oder 100 % im Vergleich zu der durchschnittlichen jährlichen Menge an Erythrozytenkonzentraten (ml/kg) innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss. ○ Anzahl der Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten zwischen den Monaten 12 und 24 im Vergleich zu der durchschnittlichen jährlichen Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss. ○ Gewichteter durchschnittlicher Hb-Wert während der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss im Vergleich zu dem gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wert zwischen den Monaten 12 und 24. ○ Gesamt Hb-Werte für Monat 6, 9, 12, 18 und 24 nach der Infusion von Zynteglo. • Charakterisierung der Verwendung einer Chelattherapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Studienteilnehmenden, die die Chelattherapie für mindestens 6 Monate abgesetzt haben. ○ Veränderung der Dosis der Chelattherapie im Vergleich zu Baseline bei den Studienteilnehmenden, die die Chelattherapie nicht für mindestens 6 Monate abgesetzt haben. • Untersuchung der Veränderung der Eisenlast über die Zeit durch: <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung der Eisenkonzentration in der Leber im MRT zu Baseline, Monat 12 und 24. ○ Veränderung der kardialen T2*-Zeit im MRT zu Baseline, Monat 12 und 24. ○ Veränderung der Ferritin-Konzentration im Serum bis Monat 24. <p><u>Exploratorische Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über die Zeit durch die folgenden Instrumente: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kinder: PedsQL (parent general core und general core) ○ Jugendliche: PedsQL (parent general core und general core) und EQ-5D-Y ○ Erwachsene: EQ-5D, FACT-BMT und SF-36. • Bewertung von Wachstums- und Pubertätsparametern (altersgerecht), Knochendichte, Diabetes, endokrine Analysen und neurokognitive Entwicklung (Kinder < 18 Jahren). • Bewertung der Verbesserung der ineffektiven Erythropoese. • Korrelation zwischen den Variablen vor der Behandlung (z. B. β/α-Globin-Verhältnis, VCN) und dem Ansprechen. • Health Resource Utilization (einschließlich des Vergleichs der Anzahl an Transfusionen, der Anzahl an Krankenhausaufenthalten und des Einsatzes einer Chelattherapie zwischen den Monaten 12 und 24 mit den entsprechenden jährlichen Durchschnittswerten innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss. <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfolg und Kinetik des Engraftments der HSZT. • Inzidenz von Transplantations-bezogener Mortalität innerhalb von 100 Tagen sowie einem Jahr nach der Infusion von Zynteglo.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben. • Nachweis Vektor-abgeleiteter RCL. • Charakterisierung von Ereignissen einer Insertionsmutagenese, die zu klonaler Dominanz oder Leukämie führen. • Überwachung von Laborparametern sowie Frequenz und Schwere von klinischen UE (gemäß CTCAE des National Cancer Institute (NCI), Version 4.03). <p>Studie HGB-205</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten (ml/kg) pro Monat und pro Jahr nach der Transplantation. • Anzahl an Krankenhausaufenthalten in Tagen (nach Entlassung aus dem Krankenhaus nach der Transplantation) zu Monat 6, 12 und 24. <p><u>Sicherheit</u></p> <p>Entspricht Sicherheitsparametern der Studie HGB-207.</p> <p>Studie HGB-204</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Dauerhafte Produktion von $\geq 2,0$ g/dl Hämoglobin A, welches die βA-T87Q-Globinkette beinhaltet (HbAT87Q) für 6 Monate zwischen den Monaten 18 und 24 nach der Zynteglo-Infusion.</p> <p><u>Exploratorische Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Notwendigkeit einer Transfusion roter Blutkörperchen (gemessen in ml/kg) pro Monat und pro Jahr nach der Transplantation. • Beurteilung der Dyserythropoese durch Analyse von Retikulozyten und Erythroblasten. • Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-36 und EQ-5D für Studienteilnehmende ≥ 18 Jahre und PedsQL und EQ-5D-Y für Studienteilnehmende ≥ 12 und < 18 Jahre. <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Entspricht Sicherheitsparametern der Studie HGB-207. • Zusätzlich: ISA zur Bestimmung des Vorliegens von klonaler Dominanz.
Subgruppenanalysen	<p><u>Studie HGB-207 (gemäß SAP-Version 2.0 vom 06.07.2017)</u></p> <p>Für primäre Wirksamkeit geplante Subgruppenanalysen: Kohorte (definiert als Alter zum Zeitpunkt der Einwilligung ≥ 12 bis ≤ 50 Jahre (Kohorte 1) und < 12 Jahre (Kohorte 2)), weitere Stratifizierung nach Alter < 6, 6 bis < 12, 12 bis < 18, ≥ 18 Jahre können durchgeführt werden.</p> <p>Je nach Größe der Subgruppe können folgende weitere Subgruppenanalysen durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genotyp (β^E/β^0, β^+/X, andere) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Region (nicht spezifiziert) • Ethnie (weiß, andere) <p><u>Studie HGB-205 (gemäß SAP-Version 3.0 vom 28.06.2017)</u></p> <p>Gemäß SAP wurden aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmenden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.</p> <p><u>Studie HGB-204 (gemäß SAP-Version 2.0 vom 23.8.2017)</u></p> <p>Für UE, behandlungsbedingte UE und UE maximaler Schwere geplante Subgruppenanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genotyp (β^0/β^0-, Nicht-β^0/β^0-Genotyp) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter bei Studieneinschluss (< 18, ≥ 18 Jahre) • Ethnie (weiß, andere)

- ¹⁾ Insgesamt wurden 8 Personen nach dem Screening ausgeschlossen: 3 Personen aufgrund einer fortgeschrittenen Lebererkrankung; 1 Person aufgrund einer kardialen T2 * <10 ms, gemessen mittels MRT; 1 Person aufgrund eines ungeeigneten Genotyps und von 3 Personen wurde die Einwilligung widerrufen.
- ²⁾ Eine Patientin brach die Studie nach der Mobilisierung und vor der Konditionierung aufgrund einer Schwangerschaft ab.
- ³⁾ Eine Person unterzog sich einer Mobilisierung/Apherese, wurde jedoch zum Zeitpunkt des Interimsstudienberichts noch nicht konditioniert.
- ⁴⁾ Ein Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen, da die Stammzellen nicht ausreichend für die Entnahme mobilisiert werden konnten, um CD34⁺-Stammzellen für die Arzneimittelherstellung zu gewinnen.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D(-Y): EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen (Youth); FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; HBB: β -Globin; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ISA: Insertionsstellenanalyse; MRT: Magnetresonanztomographie; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCL: replikationskompetente Lentiviren; SAP: Statistischer Analyseplan; SCD: Sichelzellerkrankheit; SF-36: Short-Form-36; TDT: Transfusionsabhängige β -Thalassämie; TI: Transfusionsunabhängigkeit; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: Upper Limit of Normal; VCN: Kopienanzahl des lentiviralen Vektors.

Tabelle 3: Charakterisierung der Extensionsstudie LTF-303

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Multizentrische Langzeit-Sicherheits- und Wirksamkeitsnachbeobachtung für Personen mit Hämoglobinopathien, welche die Nachbeobachtungsphase der Ursprungsstudien abgeschlossen haben. Es werden sowohl Patientinnen und Patienten mit TDT als auch mit SCD eingeschlossen.</p> <p>Eingeschlossene Patientinnen und 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.</p> <p>Die Nachbeobachtung kann auf Wunsch der/des Studienteilnehmenden beendet werden oder wenn die/der Teilnehmende nicht in der Lage ist an den Studienvisiten teilzunehmen oder das VCN-Abbruchkriterium wie folgt erfüllt: nicht nachweisbare VCN (< 0,0003 Kopien pro diploiden Genom) in peripheren Blutzellen bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von mindestens einem Monat und mindestens 12 Monate nach der Infusion mit der Studienmedikation. Eine Weiterbeobachtung war auch bei Erfüllung des VCN-Abbruchkriteriums möglich, wenn das Kriterium aufgrund einer myeloablativen Therapie erfüllt wurde, z. B. wegen einer folgenden Transplantation oder Behandlung einer Malignität.</p>
Population	<p>Wesentliches Einschlusskriterium Behandlung mit der Studienmedikation (LentiGlobin HPV569 oder LentiGlobin BB305) bezüglich einer Hämoglobinopathie in einer vom pU gesponserten Studie (Teilnehmende folgender Ursprungsstudien wurden eingeschlossen: LG001, HGB-204, HGB-205, HGB-206, HGB-207, HGB-212).</p> <p>Wesentliches Ausschlusskriterium Erfüllt das VCN-Abbruchkriterium wie folgt: die/der Studienteilnehmende hat nicht nachweisbares VCN (< 0,0003 Kopien pro diploiden Genom) in peripheren Blutzellen bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von mindestens einem Monat und mindestens 12 Monate nach der Infusion mit der Studienmedikation.</p>
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Bei der Studie handelt es sich um eine Nachbeobachtungsstudie; eine Intervention erfolgt nicht.</p> <p><u>Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten mit TDT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-β^0/β^0-Genotyp: N = 17; davon 3 aus Studie HGB-207, 4 aus Studie HGB-205 und 10 aus Studie HGB-204 • β^0/β^0-Genotyp: N = 8; alle aus Studie HGB-204

Charakteristikum	Beschreibung
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Acht Studienzentren (Frankreich, Thailand, Australien, USA).</p> <p><i>Studienzeitraum</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienbeginn (erste Person unterzeichnet Einverständniserklärung): 06.01.2014 • Letzte Visite letzte/r Patient/in für Interimsdatenschnitt: 03.05.2019 • Interimsdatenschnitt: 12.06.2019 • Weiterer Interimsdatenschnitt: 21.11.2017 • Studie läuft noch
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • VCN (Vektorkopien pro diploidem Genom) in peripheren Blutzellen • Benötigte Transfusionen (pRBC ml/kg) • Therapeutische Phlebotomie • Hämoglobinspiegel • Nutzung von Eisenchelatoren • Marker für Eisenüberladung <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Alle arzneimittelbezogenen UE bis Jahr 15 post-HSZT. • Alle SUE bis Jahr 15 post-HSZT (unabhängig davon, ob arzneimittelbezogen). • Inzidenz Vektor-abgeleiteter RCL • Charakterisierung von Ereignissen der Insertionsmutagenese, die zu klonaler Dominanz oder Leukämie führen • Labortests • Exposition gegenüber zytotoxischen Stoffen, Strahlentherapie und anderen potentiell erbgutverändernden Stoffen
Subgruppenanalysen	<p><u>Subgruppenanalysen gemäß SAP-Version 1.0 vom 12.04.2017</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Indikation der Ursprungsstudie (TDT oder SCD) • Innerhalb der Indikation TDT nach Genotyp (β^0/β^0, nicht-β^0/β^0, β^0/β^E und β^0/β^+) • Alter • Geschlecht • Region • Ethnie • Transfusionsstatus (transfusionsunabhängig vs. transfusionsabhängig)

Abkürzungen: HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; pRBC: Erythrozytenkonzentrat (packed Red Blood Cells); RCL: replikationskompetente Lentiviren; SAP: Statistischer Analyseplan; SCD: Sichelzellerkrankheit; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TDT: Transfusionsabhängige β -Thalassämie; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; VCN: Kopienanzahl des lentiviralen Vektors.

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in den Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204

Intervention
<p>Darreichungsform Klare bis leicht trübe, farblose bis gelbe oder rosafarbene Dispersion.</p>
<p>Anwendung Zynteglo muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum durch eine Ärztin / einen Arzt verabreicht werden, die/der bereits Erfahrung in der Transplantation von HSZ und der Behandlung von Personen mit TDT hat. Zynteglo ist zur autologen Anwendung bestimmt und sollte nur einmalig verabreicht werden.</p>
<p>Dosierung</p> <p><u>Studie HGB-207¹⁾</u></p> <p><i>Mobilisierung und Apherese</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 2 Mobilisierungszyklen¹⁾ mit einem Abstand von mindestens zwei Wochen und jeweils bis zu 3 Apheresetagen (zwischen Tag 5 und 7 des Mobilisierungszyklus) <ul style="list-style-type: none"> ○ Filgrastim: 10 µg/kg einmal täglich über 5 Tage (ggf. zusätzlich an Tag 6) ○ Plerixafor: 0,24 mg/kg einmal täglich am Abend an Tag 4 und 5 (ggf. zusätzlich an Tag 6) <p><i>Myeloablative Konditionierung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Busulfan i.v. in einer Anfangsdosis von 3,2 mg/kg/Tag über 3 Stunden an vier aufeinanderfolgenden Tagen mit einer täglichen Zieldosis von AUC 4.200 µM*min (Spanne: 3.800–4.500 µM*min) • Auswaschphase: ≥ 48 h <p><i>Infusion von Zynteglo</i> Autologe CD34⁺-Zellen, die für das βA-T87Q-Globin-Gen kodieren. Die Zelldosis betrug ≥ 5,0 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg als intravenöse Einzeldosis an einem einzelnen Tag.</p> <p><u>Studie HGB-205²⁾</u></p> <p><i>Mobilisierung und Apherese</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 2 Mobilisierungszyklen mit einem Abstand von mindestens zwei Wochen und jeweils bis zu 3 Apheresetagen <ul style="list-style-type: none"> ○ Filgrastim: 5 µg/kg, s.c., alle 12–24 h über 5–6 Tage ○ Plerixafor: 0,24 mg/kg, s.c. einmal täglich ab Tag 4 der Behandlung mit Filgrastim • Alternativ ist eine Knochenmarkentnahme möglich <p><i>Myeloablative Konditionierung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Busulfan i.v. in einer Anfangsdosis von 3,2 mg/kg/Tag an vier aufeinanderfolgenden Tagen mit einer täglichen Zieldosis von einer AUC-Spanne zwischen 4.000 bis 5.200 µM*min • Auswaschphase: ~72 h <p><i>Infusion von Zynteglo</i> Autologe CD34⁺-Zellen, die für das βA-T87Q-Globin-Gen kodieren. Die Zelldosis betrug ≥ 3,0 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg und die verabreichte Dosis lag zwischen 8,79 × 10⁶ und 13,6 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg als intravenöse Einzeldosis an einem einzelnen Tag.</p> <p><u>Studie HGB-204²⁾</u></p> <p><i>Mobilisierung und Apherese</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 2 Mobilisierungszyklen mit einem Abstand von mindestens zwei Wochen und jeweils bis zu fünf Apheresetagen (zwischen Tag 5 und 9 des Mobilisierungszyklus) <ul style="list-style-type: none"> ○ Filgrastim: 10 µg/kg einmal täglich über 5 Tage (ggf. zusätzlich an Tag 6–8) ○ Plerixafor: 0,24 mg/kg einmal täglich am Abend an Tag 4 und 5 (ggf. zusätzlich an Tag 6–8) <p><i>Myeloablative Konditionierung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Busulfan i.v. in einer Anfangsdosis von 3,2 mg/kg/Tag an vier aufeinanderfolgenden Tagen mit einer täglichen Zieldosis von einer AUC 4.000 µM*min (Spanne: 3.600–5.000 µM*min) • Auswaschphase: ≥ 72 h <p><i>Infusion von Zynteglo</i> Autologe CD34⁺-Zellen, die für das βA-T87Q-Globin-Gen kodieren. Die Zelldosis betrug ≥ 3,0 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg und die verabreichte Dosis lag zwischen 5,2 × 10⁶ und 13,0 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg als intravenöse Einzeldosis an einem einzelnen Tag.</p>

Intervention

Nicht erlaubte Begleitmedikation

- Eisenchelation sollte mindestens 7 Tage vor der Konditionierung beendet und nicht vor 30 Tagen nach Anwachsen des Knochenmarks (definiert als ANC $\geq 0,5 \times 10^9/l$ für 3 aufeinanderfolgende Tage in Studie HGB-204) bzw. Entlassung aus dem Krankenhaus nach der Transfusion mit der Studienmedikation (Studie HGB-207) wieder begonnen werden. Keine Einschränkungen bezüglich Eisenchelation in Studie HGB-205.
- Die Verwendung von erythropoietinähnlichen Stimulanzien, Hydroxyharnstoff und elektiver Milzentfernung (für Patientinnen und Patienten mit intakter Milz) wird vom Screening bis zum Ende der Studie verboten. Darüber hinaus sollte die Anwendung einer potentiell krankheitsmodifizierenden Therapie (z. B. Luspaterzept) nicht ohne Diskussion mit dem medizinischen Monitor des Sponsors und dessen ausdrücklicher Zustimmung eingeleitet werden.

Erlaubte Begleitmedikation

Alle Begleitbehandlungen, einschließlich Transfusionen, waren zu dokumentieren. Die Therapie, die für das Wohlergehen der Patientinnen und Patienten als notwendig erachtet wurde, lag im Ermessen des Studienpersonals. Zu den zulässigen Begleitbehandlungen während der Konditionierungsphase gehörten unter anderem:

- Hydratation, beginnend 12 Stunden vor Beginn der Konditionierung und fortgesetzt für 24 Stunden danach.
- Prävention oder Behandlung von Übelkeit und Erbrechen durch prophylaktische Verabreichung von Anti-Übelkeitsmedikamenten.
- Krampfpfrophylaxe. Alle anderen Medikamente außer Phenytoin sollten zur Anti-Seizure-Prophylaxe während der Konditionierung zugelassen werden.
- Ursodeoxycholsäure zur Vorbeugung der hepatischen VOD / SOS, es sei denn es besteht eine Kontraindikation zur Verwendung von Ursodeoxycholsäure. Defibrotid kann als Ersatz für Ursodeoxycholsäure als Prophylaxe verwendet und gemäß den institutionellen Standards für die Prävention und/oder Behandlung von VOD / SOS verabreicht werden. Wenn keine institutionellen Standards für die Verabreichung von Ursodeoxycholsäure vorliegen, soll folgendes Schema verwendet werden: 12 mg/kg täglich in 2 Dosen, beginnend mindestens 5 Tage vor Beginn der Busulfan-Konditionierung und fortgesetzt für die ersten 3 Monate nach Abschluss der Busulfan-Konditionierung (Ruutu et al. 2002, 2014).
- Transfusionen hätten nach Hb-Wert und Thrombozytenzahl auf der Grundlage institutioneller Richtlinien während des Krankenhausaufenthaltes zur Unterstützung der Transplantation durchgeführt werden müssen. Alle Blutprodukte sollten gefiltert und bestrahlt werden.
- G-CSF sollte nicht vor Tag 21 ohne ausdrückliche Genehmigung des durch den pU eingesetzten medizinischen Monitors verwendet werden. Nach dem 21. Tag war es möglich, G-CSF nach den institutionellen Richtlinien zu verwenden.
- Die Studienteilnehmenden sollten isoliert und geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, wenn die Anzahl der mehrkernigen Leukozyten $< 0,5 \times 10^9/l$ betrug. Die Behandlung mit Breitbandantibiotika sollte nach Standardverfahren zur Behandlung der fieberhaften Neutropenie durchgeführt werden.

¹⁾ Weitere Zyklen waren möglich, wenn das Prüfprodukt die notwendigen Anforderungen nicht erfüllte und/oder bisherige Mobilisierungszyklen gut vertragen wurden. Ein Teil des Aphereseprodukts wurde als Rescue-Zellen aufbewahrt. Zur Gewinnung von Rescue-Zellen konnte auch eine Knochenmarkentnahme durchgeführt werden, falls nicht ausreichend Zellen zur Verfügung standen.

²⁾ Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde die Intervention ausschließlich für Studienteilnehmende im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zynteglo beschrieben.

Abkürzungen: ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AUC: Fläche unter der Kurve; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; HSZ: Hämatopoetische Stammzellen; μM : Mikromol; s.c.: subkutan; SOS: Sinusoidales Obstruktionssyndrom; TDT: Transfusionsabhängige β -Thalassämie; VOD: Veno-okklusive Erkrankung.

Wesentliche Protokolländerungen

Das ursprüngliche Protokoll der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207 wurde am 27. Januar 2016 finalisiert. Der Einschluss der Studienteilnehmenden begann unter Studienprotokoll-Version 1.3 vom 27. Januar 2016; danach gab es 3 Änderungen am globalen Protokoll und 4 länderspezifische Protokolländerungen (siehe Tabelle 5). Das ursprüngliche Protokoll der Studie HGB-205 wurde am 18. April 2018 finalisiert, es gab 5 Protokolländerungen. Das ursprüngliche Protokoll der Studie HGB-204 wurde am 05. Dezember 2012 finalisiert, es gab 3 Protokolländerungen.

Tabelle 5: Wesentliche Protokolländerungen

Version	Wesentliche Änderungen
Pivotaler Zulassungsstudie HGB-207	
1.3 – Global (27.01.2016)	Originalprotokoll
1.4 – UK (06.02.2016)	Hinzufügen neuer Ausschlusskriterien, Studienteilnehmende mit bekannter Empfindlichkeit gegenüber Medikamenten, die in der Studie verwendet werden, auszuschließen.
1.5 – Deutschland (14.11.2016)	<ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen neuer Ausschlusskriterien, die eine strengere Beurteilung der Leber erfordern, um für eine Behandlung in Frage zu kommen. • Weiteres Ausschlusskriterium, um auf regionaler Basis den Ausschluss von Personen mit einem bekannten und verfügbaren HLA-passenden, nicht verwandten Spender zu ermöglichen. • Hinzufügen eines Textes, wonach die tägliche Überwachung von Busulfan mit anschließenden Dosisanpassungen ermöglicht werden soll, um die AUC von Busulfan genauer zu bestimmen. • Empfehlung, dass die Vor-Transfusion von Hb ≥ 11 g/dl mindestens einen Monat vor Beginn der Konditionierung aufrechterhalten werden sollte. • Verfahrensänderung, um die Häufigkeit der Überwachung der Vitalfunktionen auf alle 2 Stunden nach der Infusion des Arzneimittels zu erhöhen.
1.6 – Griechenland (17.11.2016)	Änderungen gegenüber dem länderspezifischen Protokoll, Version 1.5: Erhöhte Dosis von $\geq 3,0 \times 10^6$ CD34 ⁺ -Zellen/kg auf $\geq 5,0 \times 10^6$ CD34 ⁺ -Zellen/kg.
2.0 – Global (05.01.2017)	Änderungen gegenüber dem länderspezifischen Protokoll, Version 1.6: Zusätzlicher Einschluss von Personen < 12 Jahre.
3.0 – Global (19.06.2018)	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der sekundären Wirksamkeitsendpunkte, um den gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert während der TI, das Transfusionsvolumen von Monat 12 bis 24 und die Gesamt-Hb-Werte zu berücksichtigen. • Vor Beginn der Konditionierung ist eine zusätzliche Prophylaxe mit Ursodeoxycholsäure (bevorzugt) oder Defibrotid erforderlich, um das Auftreten von hepatischer VOD / SOS zu verhindern. • Anpassen des Zielwertes für Busulfan-AUC, Hinzufügen einer Empfehlung für das q6h-Dosierungsschema für Kinder und Jugendliche, um höhere Spitzenkonzentrationen von Busulfan zu vermeiden und das potentielle Auftreten von VOD / SOS zu reduzieren. • Aktualisierte Sicherheitsanalyse der UE-Zeiträume (z. B. Erhebung, die in Bezug auf die Zeit bis zum NE geändert wurde und nicht auf einen bestimmten Tag nach der Infusion eines Arzneimittels).
3.1 – USA (13.12.2019)	Alternative Bewertungen der Lungenfunktion für Personen, die keine Lungenfunktions-tests (PFT) durchführen können.
4.0 – Global (05.04.2019)	Änderungen gegenüber dem länderspezifischen Protokoll, Version 3.1: <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierter sekundärer Wirksamkeitsendpunkt, der die Zeit von der Infusion des Arzneimittels bis zur Erreichung der TI berücksichtigt.

Version	Wesentliche Änderungen
	<ul style="list-style-type: none"> • Klärung, dass Volumen und Anzahl der Transfusionen für den Zeitraum von 12 Monaten nach der Infusion des Arzneimittels und nicht von Monat 12 bis 24 annualisiert werden. • Neukategorisierte Lebensqualität-Parameter als sekundäre Endpunkte anstelle von explorativen Wirksamkeitsendpunkten.
Studie HGB-205	
1.0 (18.04.2018)	Originalprotokoll
2.0 (05.10.2012)	<ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme von Personen mit schwerer SCD und zerebraler Vaskulopathie wurde von der Genehmigung durch ANSM, das Comité de Protection des Personnes und das Comité de Surveillance nach Überprüfung der Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten von ≥ 2 Personen mit SCD ohne zerebrale Vaskulopathie, die mit dem Medikament LentiGlobin BB305 behandelt wurden, in diese Studie abhängig gemacht. • Hämatologische Anomalien, die als direkte Folge des Konditionierungsprogramms angesehen werden, waren zu melden.
3.0 (23.09.2013)	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Protokolländerungen.
4.0 (07.07.2014)	Washout-Definition wurde von "es muss mindestens 4 Busulfan-Auswaschtage geben" in "bis mindestens 2 aufeinanderfolgende Tage lang kein Busulfan festgestellt wird" geändert, da sie für die HSZ-Sicherheit als ausreichend angesehen wird.
5.1 (15.12.2014)	<ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen von Erythropoetin-Tests, Erythroblastenzahlen und explorativen Knochenmarkzellularitätsstudien, um die Bewertung der Erythropoese zu unterstützen. • Hinzufügen neuer immunologischer Tests für mehr Sicherheitsdaten.
6.0 (26.08.2015)	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Protokolländerungen.
Studie HGB-204	
1.0 (05.12.2012)	Originalprotokoll
2.0 (07.03.2013)	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Protokolländerungen.
3.1 (17.03.2014)	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Protokolländerungen.
4.0 (06.02.2015)	Erweiterte Altersspanne, die das Einschreiben von mindestens 3 Jugendlichen (≥ 12 und < 18 Jahre) ermöglicht.
5.0 (29.06.2015)	Erfassen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36 und EQ-5D für Personen ≥ 18 Jahre, PedsQL und EQ-5D-Y für Personen ≥ 12 und < 18 Jahre).
Studie LTF-303	
1.0 (01.07.2013)	Originalprotokoll
2.1 (08.07.2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Beschränken der Indikationen der einzuschließenden Personen mit Hämoglobinopathien. • Update der Ursprungsstudien. • Hinzufügen von Leitlinien bezüglich Therapien zur Eisenreduktion und Transfusion um diese zwischen Studienteilnehmenden konsistenter zu machen. • Detaillierte Beschreibung der Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen. • Verringerung der Häufigkeit von Sicherheits- und Wirksamkeitsuntersuchungen 5 Jahre nach der Infusion mit der Studienmedikation. • Zusätzliche Analysen im Intervall von 5 Jahren auf Anforderung der EMA.

Version	Wesentliche Änderungen
3.0 (03.02.2017)	<ul style="list-style-type: none"> • Update der Ursprungsstudien (Hinzunahme Studie HGB-212). • Erhebung zusätzlicher Daten zur Begleitmedikation, um die Interpretation der krankheitsspezifischen Behandlungsergebnisse zu erleichtern. • Zusätzliche körperliche Untersuchung (Gewicht) und Untersuchung der neurokognitiven Entwicklung bis zu 5 Jahre post-HSZT (Weiterführen der Untersuchungen aus Ursprungsstudie). • Spezifizierung, dass die Beurteilung der Wirksamkeit für TDT auf Basis des Hämoglobinspiegels, der Notwendigkeit für regelmäßigen Bluttransfusionen, therapeutische Phlebotomien, Nutzung von Eisenchelatoren und Markern der Eisenüberladung erfolgt. • Zusätzliche Erhebung von Biomarkern für die Leberfunktion für Personen mit TDT. • Altersspanne für pädiatrische Probanden, die nur das allgemeine Kerntool des PedsQL (Elternfragebogen) verwenden, wurde von 0–5 auf 0–4 Jahre geändert. • Erfassen aller SUE für 15 Jahre post-HSZT. • Datenerhebung nach Jahr 5 post-HSZT erfolgt außer für VCN, ISA und Globinanalyse durch retrospektive Überprüfung der Krankenakte.

Abkürzungen: AUC: Fläche unter der Kurve; ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; EMA: European Medicines Agency; EQ-5D(-Y): EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen (Youth); HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; HSZ: Hämatopoetische Stammzellen; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ISA: Insertionsstellenanalyse; NE: Engraftment der neutrophilen Granulozyten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SCD: Sichel-zellkrankheit; SF-36: Short-Form-36; SOS: Sinusoidales Obstruktionsyndrom; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TDT: Transfusionsabhängige β -Thalassämie; TI: Transfusionsunabhängigkeit; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; VCN: Kopienanzahl des lentiviralen Vektors; VOD: Veno-okklusive Erkrankung.

2.3 Endpunkte

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen.

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen.

2.3.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 6: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet			In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
		HGB-207	HGB-205	HGB-204	
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja	Ja	Ja ¹⁾
Transplantationsbezogene Mortalität		Ja	Ja	Ja	Ja ¹⁾
Transfusionsunabhängigkeit	Morbidität	Ja	Ja	Ja	Ja ²⁾
Transfusionsreduktion		Ja	Ja	Ja	Nein
Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline		Ja	Ja	Ja	Nein
Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelemination		Ja	Ja	Ja	Nein
Veränderung allgemeiner Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D(-Y))		Ja	Nein	Nein	Ja

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet			In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
		HGB-207	HGB-205	HGB-204	
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL	Lebensqualität	Ja	Nein	Nein	Ja
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36		Ja	Nein	Nein	Ja
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT		Ja	Nein	Nein	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja	Ja	Ja ³⁾
Nachweis Vektor-abgeleiteter RCL		Ja	Ja	Ja	Nein
Anteil Personen, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen		Ja	Ja	Ja	Nein

¹⁾ Der Endpunkt Mortalität wurde in den dargestellten Studien nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert. Die Dokumentation des Gesamtüberlebens sowie der transplantationsbezogenen Mortalität erfolgt im Rahmen der Nutzenkategorie Sicherheit.

²⁾ Primärer Endpunkt in der Studie HGB-207.

³⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

Abkürzungen: EQ-5D(-Y): EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen (Youth); FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCL: replikationskompetente Lentiviren; SF-36: Short-Form-36; VAS: Visuelle Analogskala.

Abweichend von der Einschätzung des pU werden die nachfolgenden Endpunkte in der vorliegenden Operationalisierung und Indikation nicht als patientenrelevant eingeschätzt:

- **Transfusionsreduktion:** Die Transfusionsreduktion wurde durch den Anteil an Personen mit einer Reduktion des Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten von mindestens 50, 60, 75, 90 oder 100 % operationalisiert. Gemäß Studienprotokoll wurde ein Vergleich des Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten in ml/kg/Jahr zwischen Monat 12 nach der Zynteglo-Infusion bis zur letzten Studienuntersuchung mit dem durchschnittlichen annualisierten Transfusionsvolumen an Erythrozytenkonzentraten in ml/kg/Jahr der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss vorgenommen. Es wurde nicht ausreichend dargelegt, inwiefern eine teilweise Reduktion des Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten patientenrelevant ist. Die Abgrenzung einer 100%igen Transfusionsreduktion gegenüber der Operationalisierung des Endpunktes „Transfusionsunabhängigkeit“ konnte den Studienunterlagen nicht entnommen werden. Der Endpunkt „Transfusionsreduktion“ wird daher nicht als patientenrelevant betrachtet.
- **Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline:** Die Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline wurde durch einen Vergleich des gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wertes der letzten 24 Monate vor Studieneinschluss mit dem gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wert zwischen Monat 6 und der letzten Studienuntersuchung operationalisiert. Der Endpunkt ist ein Laborparameter und wird nicht als patientenrelevant betrachtet.
- **Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination:** Die Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination 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. 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.

- *Nachweis Vektor-abgeleiteter RCL* (replikationskompetente Lentiviren): Dieser Endpunkt wurde durch einen positiven Nachweis des viralen Hüllproteins p24 und/oder eine nachgewiesene produktverstärkte Aktivität des Enzyms Reverse Transkriptase im peripheren Blut der Studienteilnehmenden operationalisiert. Der Endpunkt ist ein Laborparameter und wird nicht als patientenrelevant betrachtet.
- *Anteil Personen, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen*: Die klonale Dominanz wurde operationalisiert durch einen Anteil einer einzelnen Insertionsstelle von > 90 % an der Gesamtzahl an identifizierten Insertionsstellen bei Personen mit einer nachgewiesenen Kopienanzahl des lentiviralen Vektors (VCN) $\geq 0,3$ zu jeder Zeit während der Studie oder einen initialen Anteil von > 30 % bei Personen mit VCN $\geq 0,3$ Kopien pro diploiden Genom, gefolgt von einem Ergebnis zwischen > 30 und ≤ 90 % bei der ersten Wiederholung und einem Ergebnis von > 50 % bei der zweiten Wiederholung der Analyse. Der Endpunkt ist ein Laborparameter und wird nicht als patientenrelevant betrachtet.

2.3.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten Endpunkte hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 7–10.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben und transplantationsbezogene Mortalität
Operationalisierung	<p>Studie HGB-207 Das Gesamtüberleben wurde als Zeit zwischen dem Datum der Zynteglo-Infusion (Studientag 1) bis zum Zeitpunkt des Todes definiert. Die Erfassung und Dokumentation der Todesfälle erfolgte im Rahmen der Endpunktkategorie Sicherheit und wurde nach MedDRA (Version 19.0) kodiert.</p> <p>Die transplantationsbezogene Mortalität wurde definiert als Zeitraum zwischen dem Datum des Screenings bis zu 100 Tage sowie bis zu 365 Tage nach der Zynteglo-Infusion.</p> <p>Zensurierungen: Das Zensurdatum entsprach dem zuletzt nachweislichen Lebenstag.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für den Datenschnitt: 12.06.2019 (Interimsstudienbericht; Nachberechnungen).</p> <p>Studie HGB-205 Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für die Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 11.10.2017 (finaler Datenschnitt; Studienbericht Version 1.0) • 12.06.2019 (Ergebnisse des Langzeit-Follow-up im Rahmen der Studie LTF-303)

Endpunktkategorie Mortalität	
	<p>Studie HGB-204 Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für die Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 07.03.2018 (finaler Datenschnitt; Studienbericht Version 1.0) • 12.06.2019 (Ergebnisse des Langzeit-Follow-up im Rahmen der Studie LTF-303)
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet. Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV dar und wird in der Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; ITT: Intention-to-Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Transfusionsunabhängigkeit
Operationalisierung	<p>Studie HGB-207 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 ≥ 9 g/dl zu jeder Zeit nach der Zynteglo-Infusion. Der gewichtete durchschnittliche Hb-Wert zur Bestimmung der TI wurde anhand folgender Formel berechnet:</p> $[(t_1 - t_0) \times ((h_0 + h_1) / 2) + (t_2 - t_1) \times ((h_1 + h_2) / 2) + \dots + (t_k - t_{k-1}) \times ((h_{k-1} + h_k) / 2)] / (t_k - t_0)$ <p>Berechnung des gewichteten Hb-Wertes: Nachdem eine zulässige Transfusion stattgefunden hat, wurde der Hb-Wert, welcher die Transfusion ausgelöst hat, für 60 Tage übertragen. Die Hb-Werte während dieser 60 Tage wurden durch den übertragenen Wert (carried forward value) berechnet. Nach 60 Tagen wurde der tatsächlich bestimmte Hb-Wert erneut für die Berechnung der TI verwendet.</p> <p>Entsprechend des Studienprotokolls wurde eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten für ein einzelnes akutes Ereignis (z. B. Operation, Trauma, Parvovirus-Infektion oder Sepsis) nicht zur Definition von TI gezählt.</p> <p>Darüber hinaus wurden weitere im Zusammenhang mit der Transfusionsunabhängigkeit stehende Endpunkte erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer der TI wurde definiert als Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt, an dem der Hb-Wert das erste Mal ohne den Erhalt von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten innerhalb der letzten 60 Tage ≥ 9 g/dl betrug bis zu dem Zeitpunkt, an dem die/der Studienteilnehmende eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten erhielt oder der Hb-Wert < 9 g/dl sank. • Zeit von der Zynteglo-Infusion bis zum Erhalt der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten. • Zeit von der Zynteglo-Infusion bis zum Erreichen der TI. • Transfusionsfreies Überleben, definiert als Zeit zwischen dem Datum der letzten Transfusion bis zum Datum der letzten Studienuntersuchung.

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p><u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Auswertung erfolgte auf Basis der Transplant-Population für den Datenschnitt: 12.06.2019 (Interimsstudienbericht; Nachberechnungen).</p> <p>Studie HGB-205 Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Auswertung erfolgte auf Basis der Transplant-Population für die Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 11.10.2017 (finaler Datenschnitt; Studienbericht Version 1.0) • 12.06.2019 (Ergebnisse des Langzeit-Follow-up im Rahmen der Studie LTF-303) <p>Studie HGB-204 Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Auswertung erfolgte auf Basis der Transplant-Population für die Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 07.03.2018 (finaler Datenschnitt; Studienbericht Version 1.0) • 12.06.2019 (Ergebnisse des Langzeit-Follow-up im Rahmen der Studie LTF-303)
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar. Es fehlt die medizinische Rationale bzw. Herleitung des Grenzwerts für den durchschnittlichen Hb-Wert von ≥ 9 g/dl.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p><u>Validität</u> Die Definition der TI basierte auf einem Zeitraum von mindestens 12 Monaten ohne eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten und mit einem gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von ≥ 9 g/dl. Entsprechend den Angaben des pU erfolgte die Bestimmung des Hb-Wertes auf Basis standardisierter, objektiver und quantitativer Labormethoden im Rahmen einer hämatologischen Untersuchung des Blutes. Der Transfusionsbedarf erfolgte unter Berücksichtigung des Hb-Wertes sowie anhand weiterer objektiver Labor- und klinischer Parameter durch Einschätzung des klinischen Fachpersonals. Unklar ist die medizinische Rationale bzw. Herleitung des Grenzwerts für den durchschnittlichen Hb-Wert von ≥ 9 g/dl. Für den Grenzwert wurden vom pU keine Studien eingereicht. Die Auswertung der TI wird auf die Population beschränkt, die mit CD34⁺-Zellen behandelt wurde (Transplant-Population). Personen, die in die Studie eingeschlossen wurden, aber die Studienmedikation nicht erhielten, werden nicht in die Auswertung einbezogen. Es handelt sich um eine Differenz zwischen den Studienpopulationen von 2 Personen (Studie HGB-207: N = 1; Studie HGB-204: N = 1).</p> <p><u>Patientenrelevanz</u> „Transfusionsunabhängigkeit“ stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Regelmäßige und lebenslange Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer dauerhaften Chelattherapie zur Eisenelimination und die damit einhergehende zunehmende Eisenüberladung der Organe ist mit verschiedenen Komplikationen verbunden. Zu nennen sind, gemäß den eingereichten Studien des pU, u. a. Abwehrreaktionen des Immunsystems gegen die Spenderzellen, die unter anderem zu Lungenerkrankungen, Störungen von Organfunktionen, Kreislaufschock und Nierenversagen führen können [1,16,17,23]. Zudem ist die regelmäßige und dauerhafte Transfusions-therapie mit einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe verbunden, die zu Störungen des Wachstums und der Geschlechtsreife sowie zu einer Beeinträchtigung des Herzens (Herzmuskelschwäche und Herzrhythmusstörungen), der Leber (Leberfunktionsstörun-gen) und der endokrinen Drüsen (Insuffizienz der Nebenschil-, Schild-, Hirnanhangs- und Bauchspeicheldrüse) führen kann und wesentlich zur Morbidität und Mortalität der Patientinnen und Patienten beiträgt [15].</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u> , der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u> , der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.
Endpunkt	Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes (VAS des EQ-5D(-Y))
Operationalisierung	<p>Studie HGB-207 Zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustandes wurde die VAS des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D-3L) herangezogen. 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 heranwachsenden Alter (12–17 Jahre) wurde die VAS des Messinstruments EQ-5D-Y (Jugendversion) verwendet.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Erfassung erfolgte zu Baseline und ist bzw. war in regelmäßigen Abständen der Studienvisiten zu Monat 3, 6, 12, 18 und 24 vorgesehen. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Transplant-Population für den Datenschnitt: 12.06.2019 (Interimsstudienbericht; Nachberechnungen).</p> <p><u>Auswertung für das Dossier</u> Die Ergebnisdarstellung erfolgte tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Anzahl der in die Analyse einfließenden Personen) für jeden Erhebungszeitpunkt. Zudem wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt berechnet, einschließlich eines zweiseitigen 95%-KI.</p> <p>Studie HGB-205 Die Messung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der VAS des EQ-5D(-Y) war in Studie HGB-205 kein im Studienprotokoll präspezifizierter Endpunkt und wurde nicht erhoben.</p> <p>Studie HGB-204 Die Messung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der VAS des EQ-5D(-Y) war in Studie HGB-204 kein im Studienprotokoll präspezifizierter Endpunkt. Der Endpunkt wurde in der Studie HGB-204 nachträglich in die Version 5.0 des Studienprotokolls (29.06.2015) aufgenommen. Ausschließlich für einen Patienten liegt ein Wert zu Baseline vor. Aufgrund fehlender Daten weiterer Studienteilnehmender werden die Ergebnisse aus Studie HGB-204 in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p><u>Validität</u> Die VAS des EQ-5D(-Y) wird als valide angesehen. Informationen zur klinischen Relevanz von Unterschieden legte der pU nicht vor.</p> <p>Die VAS des EQ-5D(-Y) bildet den allgemeinen Gesundheitszustand ab und wird der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet und für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Auswertung wird auf die Population beschränkt, die mit CD34⁺-Zellen behandelt wurde (Transplant-Population). Personen, die in die Studie eingeschlossen wurden, aber die Studienmedikation nicht erhielten, werden nicht in die Auswertung einbezogen. Es handelt sich um eine Differenz zwischen den Studienpopulationen von 1 Person (Studie HGB-207).</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p><u>Patientenrelevanz</u> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EQ-5D-3L: EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen 3-Level-Version; EQ-5D(-Y): EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen (Youth); KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TI: Transfusionsunabhängigkeit; VAS: Visuelle Analogskala.

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Endpunktkategorie Lebensqualität	
Endpunkt	Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL
Operationalisierung	<p>Studie HGB-207 Das Instrument PedsQL (Version 4.0) erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Der Fragebogen wurde in der Studie HGB-207 zur Erfassung der Lebensqualität bei Studienteilnehmenden herangezogen, 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). In der Studie wurden zwei Versionen des PedsQL-Fragebogens eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die erste Version dient zur Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patientinnen und Patienten. • Die zweite Version dient zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studienteilnehmenden durch die Eltern, für den Fall, dass die Patientinnen und Patienten aufgrund des Alters oder physischer bzw. psychischer Einschränkungen nicht in der Lage sind, den Fragebogen selbstständig auszufüllen. <p><u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Erfassung erfolgte entsprechend SAP zu Baseline und ist bzw. war in regelmäßigen Abständen der Studienvsiten zu Monat 6, 12, 18 und 24 vorgesehen. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Transplant-Population für den Datenschnitt: 12.06.2019 (Interimsstudienbericht, Nachberechnungen).</p> <p><u>Auswertung für das Dossier</u> Die Ergebnisdarstellung erfolgte tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Anzahl der in die Analyse einfließenden Personen) für jeden Erhebungszeitpunkt. Zudem wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt berechnet, einschließlich eines zweiseitigen 95%-KI.</p> <p>Studie HGB-205 Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PedsQL war in Studie HGB-205 kein im Studienprotokoll präspezifizierter Endpunkt. Im Rahmen der Studie erfolgte keine Erhebung des Endpunkts Lebensqualität.</p> <p>Studie HGB-204 Die Messung der Lebensqualität anhand des PedsQL war in Studie HGB-204 kein im Studienprotokoll präspezifizierter Endpunkt. Der Endpunkt wurde in Studie HGB-204 nachträglich in Version 5.0 des Studienprotokolls (29.06.2015) aufgenommen. Ausschließlich für einen Patienten liegt ein Wert zu Baseline vor. Aufgrund fehlender Daten weiterer Studienteilnehmender werden die Ergebnisse aus Studie HGB-204 in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt.</p>

Endpunktkategorie Lebensqualität	
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p><u>Validität</u> Der PedsQL ist ein etabliertes Instrument und wurde in den 1990er Jahren als generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen entwickelt. Seither wurden zahlreiche erkrankungsspezifische Module entwickelt. Für die β-Thalassämie liegt kein spezifisches Modul vor.</p> <p>Der PedsQL ist ein modulares Konzept zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von gesunden Kindern und Jugendlichen und jenen mit akuten und chronischen Erkrankungen [26]. Das Instrument wurde an einer Population US-amerikanischer Kinder entwickelt und untersucht. Es bietet die Möglichkeit des Elternreports für 2- bis 18-Jährige und die des Selbstreports für Kinder und Jugendliche von 5 bis 18 Jahren. 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 interne Konsistenz wurde an einer umfangreichen Stichprobe mit ca. 8.800 gesunden und ca. 850 chronisch kranken Kindern untersucht. Die Test-Retest-Reliabilität bei Kindern (7–12 Jahre) wird mit 0,86 angegeben. Die interne Validität wurde an einer Stichprobe mit ca. 5.500 Kindern (ca. 570 davon chronisch krank) untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder mit chronischen Erkrankungen konsistent eine niedrigere Lebensqualität berichten als gesunde Kinder.</p> <p>Zur Änderungssensitivität liegen Untersuchungen bei Personen mit orthopädischen [25], rheumatischen [27] sowie neurologischen Erkrankungen (chronischer Kopfschmerz) [18] vor. Es zeigten sich bei Nachbeobachtungszeiten zwischen 70 Tagen und 7 Monaten bei Personen mit interventioneller Therapie statistisch signifikante Veränderungen des PedsQL-Scores. In zwei Studien wurde die Effektstärke der Veränderung berechnet, welche mit 0,63–0,71 [18] bzw. 0,72–1,00 [25] als moderat bis hoch zu bewerten ist. Die Generic-Core-Skala des PedsQL (Version 4.0) ist kein krankheitsspezifisches Instrument und kann keine detaillierten Informationen über die spezifischen Faktoren liefern, die die Lebensqualität bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe beeinflussen.</p> <p>Die Auswertung des PedsQL wird auf die Population beschränkt, die mit CD34⁺-Zellen behandelt wurde (Transplant-Population). Personen, die in die Studie eingeschlossen wurden, aber die Studienmedikation nicht erhielten, werden nicht in die Auswertung einbezogen. Es handelt sich um eine Differenz zwischen den Studienpopulationen von 1 Person (Studie HGB-207).</p> <p><u>Patientenrelevanz</u> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>.“</p>
Endpunkt	Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36
Operationalisierung	<p>Studie HGB-207 Zur Erhebung der Lebensqualität wurde die Version 2 des SF-36 eingesetzt. Der Fragebogen beinhaltet 8 Dimensionen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden sowie zwei Summenscores („Körperlicher Summenscore“ (PCS) und „Mentaler Summenscore“ (MCS)).</p>

Endpunktkategorie Lebensqualität	
	<p>Die PCS schließt die Domänen-Skalen für körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. In die MCS gehen die Domänen-Skalen für Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ein.</p> <p>Es können Werte von 0 bis 100 angenommen werden, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Die Erfassung erfolgte entsprechend SAP zu Baseline und ist bzw. war in regelmäßigen Abständen der Studienvsiten zu Monat 6, 12, 18 und 24 vorgesehen. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Transplant-Population für den Datenschnitt: 12.06.2019 (Interimsstudienbericht; Nachberechnungen).</p> <p><u>Auswertung für das Dossier</u></p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgte tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Anzahl der in die Analyse einfließenden Personen) für jeden Erhebungszeitpunkt. Zudem wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt berechnet, einschließlich eines zweiseitigen 95%-KI.</p> <p>Studie HGB-205</p> <p>Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36 war in Studie HGB-205 kein im Studienprotokoll präspezifizierter Endpunkt. Im Rahmen der Studie erfolgte keine Erhebung des Endpunkts Lebensqualität.</p> <p>Studie HGB-204</p> <p>Die Messung der Lebensqualität anhand des SF-36 war in Studie HGB-204 kein im Studienprotokoll präspezifizierter Endpunkt. Der Endpunkt wurde in Studie HGB-204 nachträglich in Version 5.0 des Studienprotokolls (29.06.2015) aufgenommen. Ausschließlich für einen Patienten liegt ein Wert zu Baseline vor. Aufgrund fehlender Daten weiterer Studienteilnehmender werden die Ergebnisse aus Studie HGB-204 in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p><u>Validität</u></p> <p>Der SF-36 ist ein häufig genutzter, valider, generischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Eine indikationsspezifische Validierungsstudie liegt nicht vor.</p> <p>Die Auswertung des SF-36 wird auf die Population beschränkt, die mit CD34⁺-Zellen behandelt wurde (Transplant-Population). Personen, die in die Studie eingeschlossen wurden, aber die Studienmedikation nicht erhielten, werden nicht in die Auswertung einbezogen. Es handelt sich um eine Differenz zwischen den Studienpopulationen von 1 Person (Studie HGB-207).</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>.“</p>

Endpunktkategorie Lebensqualität	
Endpunkt	Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT
Operationalisierung	<p>Studie HGB-207</p> <p>Der Fragebogen FACT-BMT soll zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität eingesetzt werden. 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.</p> <p>Der FACT-G misst die Beeinträchtigungen der Lebensqualität bei Personen mit chronischen Krankheiten in vier Domänen mit insgesamt 27 Items:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliches Wohlbefinden (PWB), Bewertungsskala 0–28 Punkte • Soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB), Bewertungsskala 0–28 Punkte • Emotionales Wohlbefinden (EWB), Bewertungsskala 0–24 Punkte • Funktionales Wohlbefinden (FWB), Bewertungsskala 0–28 Punkte <p>Insgesamt ergibt sich daraus eine Maximalpunktzahl von 108 Punkten für den Score des FACT-G.</p> <p>Die vom pU eingesetzte BMT-Subskala beinhaltet 23 Items, allerdings sollen laut aktuellem Scoring Manual nur 10 Items zur Berechnung des Scores für die BMT-Subskala und den FACT-BMT-Gesamtscore herangezogen werden. Für jedes Item können maximal 4 Punkte erreicht werden, woraus sich eine Maximalpunktzahl von 40 Punkten für die BMT-Subskala und von 148 Punkten für den FACT-BMT-Gesamtscore ergibt. Zudem wurde für das Dossier der Trial Outcome Index ermittelt, welcher sich aus den Subskalenwerten der physischen und funktionalen Gesundheit sowie der BMT-Subskala zusammensetzt und einen Maximalwert von 96 erreichen kann.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Die Erfassung erfolgte entsprechend SAP zu Baseline und ist bzw. war in regelmäßigen Abständen der Studienvisiten zu Monat 3, 6, 12, 18 und 24 vorgesehen. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Transplant-Population für den Datenschnitt: 12.06.2019 (Interimsstudienbericht; Nachberechnungen).</p> <p><u>Auswertung für das Dossier</u></p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgte tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Anzahl der in die Analyse einfließenden Personen) für jeden Erhebungszeitpunkt. Zudem wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt berechnet, einschließlich eines zweiseitigen 95%-KI.</p> <p>Studie HGB-205</p> <p>Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-BMT war in Studie HGB-205 kein im Studienprotokoll präspezifizierter Endpunkt. Im Rahmen der Studie erfolgte keine Erhebung des Endpunkts Lebensqualität.</p> <p>Studie HGB-204</p> <p>Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-BMT war in Studie HGB-204 kein im Studienprotokoll präspezifizierter Endpunkt. Im Rahmen der Studie erfolgte keine Erhebung des Endpunkts Lebensqualität.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>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 einzu-beziehen, wodurch sich eine Maximalpunktzahl von 148 für den FACT-BMT-Gesamtscore ergibt. Im Dossier</p>

Endpunktkategorie Lebensqualität

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.

Validität und Patientenrelevanz
Validität

Beim FACT-G handelt es sich um ein etabliertes, valides und zuverlässiges generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatientinnen und -patienten. Die Knochenmarktransplantations-spezifische BMT-Subskala wurde mit und für Personen mit verschiedenen Krebserkrankungen entwickelt. Personen mit β -Thalassämie oder anderen nicht-onkologischen Erkrankungen, welche mit einer Knochenmarktransplantation therapiert werden, waren nicht in die Fragebogenentwicklung und Validierung involviert. Die Lebensqualität von Personen mit β -Thalassämie kann durch andere Aspekte beeinflusst werden als jene von Krebspatientinnen und -patienten, auch wenn beide Patientengruppen sich der gleichen Therapie unterziehen. Die Übertragbarkeit des FACT-BMT auf die Studienpopulation mit β -Thalassämie wird vom pU im Dossier nicht begründet. Auch wenn der FACT-BMT-Fragebogen bereits bei einer Patientenpopulation mit β -Thalassämie eingesetzt wurde [21], bleibt die Inhaltsvalidität des Fragebogens für die untersuchte Patientengruppe unklar, da innerhalb der Studie keine Validierung erfolgte.

Die Original-BMT-Subskala besteht aus 12 Fragen [22]. Empfohlen wird die Berücksichtigung von 10 Fragen in der BMT-Subskala und für den Gesamtscore, da zwei Items nicht ausreichend hoch mit den restlichen 10 Items der Skala korrelieren [22]. In der Validierungsstudie von McQuellon et al. wurde für die Indikation der Knochenmarktransplantation die interne Konsistenz anhand der 12-Items-BMT-Subskala als auch anhand der 10-Items-BMT-Subskala untersucht, während weitere psychometrische Eigenschaften wie Änderungssensitivität und Konstruktvalidität auf Grundlage der 10-Items-BMT-Subskala untersucht wurden [22].

Für die 12-Items-BMT-Subskala wurde im Rahmen der Studie von McQuellon eine geringere interne Konsistenz festgestellt. Cronbach's alpha war nur moderat und lag für die 12-Item-BMT-Subskala zwischen 0,52 und 0,60 und für die 10-Item-BMT-Subskala zwischen 0,54 und 0,63 [22].

Vom pU wurde Version 4 des FACT-BMT eingesetzt, bei der die BMT-Subskala 23 Fragen umfasst. Die Entwicklung und Validierung der Skala ist noch nicht abgeschlossen, weshalb die FACT-Gruppe weiterhin nur die Berücksichtigung der 10 Fragen empfiehlt, welche anfänglich validiert wurden. Der Einsatz einer nicht validierten Version des Fragebogens wird kritisch gesehen, da das Antwortverhalten für die „validierten“ 10 Items durch das Hinzufügen weiterer Items bzw. Änderung der Reihenfolge beeinflusst werden kann. Eine erneute Validierung der neuen Version ist daher zwingend erforderlich.

Insgesamt wurden für den Fragebogen FACT-BMT gute Ergebnisse hinsichtlich der psychometrischen Gütekriterien (z. B. interne Konsistenz, Änderungssensitivität) nachgewiesen [22]. In der Validierungsstudie wurden 37 von 182 Personen (20 %) nach einer allogenen HSZT eingeschlossen, während die restlichen Personen eine autologe HSZT erhielten. Unterschiede zwischen den Populationen wurden nicht gefunden, was allerdings auch an der geringeren Anzahl an Personen nach allogene HSZT liegen könnte [22].

Somit kann der Fragebogen mit der 12-Item-BMT-Subskala grundsätzlich als geeignet valide eingeschätzt werden. Für die vom pU eingesetzte Fragebogenversion mit der 23-Item-BMT-Subskala steht die Validierung noch aus. Die eingesetzte BMT-Subskala kann daher nicht als validiert angesehen werden und wird daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die BMT-Subskala ist Teil des FACT-TOI und des FACT-BMT-Gesamtscore, welche somit in der Nutzenbewertung nicht dargestellt werden. Die Darstellung der Ergebnisse wird auf den FACT-G-Score beschränkt, welcher die BMT-Subskala nicht einbezieht.

Endpunktkategorie Lebensqualität	
	<p>Die Auswertung des FACT-BMT wird auf die Population beschränkt, die mit CD34⁺-Zellen behandelt wurde (Transplant-Population). Personen, die in die Studie eingeschlossen wurden, aber die Studienmedikation nicht erhielten, werden nicht in die Auswertung einbezogen. Es handelt sich um eine Differenz zwischen den Studienpopulationen von 1 Personen (Studie HGB-207).</p> <p><u>Patientenrelevanz</u> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>.“</p>

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BMT: Bone Marrow Transplantation; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-TOI: FACT-TOI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Trial Outcome Index; KI: Konfidenzintervall; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: Short-Form-36.

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung	<p>Studie HGB-207</p> <p>Als UE war jede unerwünschte Reaktion von Patientinnen und Patienten definiert, denen ein pharmazeutisches Produkt appliziert worden war. Dazu gehörte jedes unvorherrschende oder unbeabsichtigte Anzeichen, jedes Symptom oder jede Erkrankung, die zeitlich mit der Verwendung eines medizinischen Produktes assoziiert waren. Das schloss jedes neu auftretende Ereignis oder frühere Zustände mit ein, deren Schweregrad oder Frequenz seit Applikation der Studienmedikation zugenommen hatte. Das Ereignis musste dazu nicht in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Anormale Laborwerte wurden nur als UE eingestuft, wenn der Wert zu einem Abbruch oder einer Verzögerung der Studienbehandlung, einer Dosisanpassung, einer therapeutischen Intervention führte oder vom ärztlichen Studienpersonal als klinisch signifikante Veränderung gegenüber dem Ausgangswert eingestuft wurde. UE wurden gemäß MedDRA (Version 19.0) nach Systemorganklasse und Preferred Term kodiert.</p> <p>Alle Studienteilnehmenden, die Mobilisierungsmedikamente erhalten, werden im Hinblick auf das Auftreten von UE untersucht.</p> <p>UE werden nach Auftreten in folgenden Intervallen zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung und vor der Konditionierung • Vom Beginn der Konditionierung (ungefähr Tag -6) bis Tag +42 • Von Tag +43 bis 24 Monate <p>Im Rahmen des Endpunktes wurden folgende UE berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • Jegliche SUE • Schwere UE (Grad ≥ 3) • UE, die zum Studienabbruch führten • UE, die zum Tod führten <p>Als SUE wurde ein UE definiert, das gemäß CTCAE (Version 4.03) mit einem Schweregrad von 3 oder höher klassifiziert wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod. • Lebensbedrohend. • Führt zu Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung.

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<ul style="list-style-type: none"> • Führt zu anhaltender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität. • Angeborene Anomalie oder Geburtsfehler. • Wichtiges medizinisches Ereignis, das nach Ermessen des klinischen Studienpersonals eine Person gefährdet oder eine medizinische oder chirurgische Intervention erfordert, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern. • Jede neue Malignität oder neue Diagnose einer neurologischen, rheumatologischen oder hämatologischen Störung, die nach Ansicht des Prüfpersonals klinisch signifikant ist/war und eine medizinische Intervention erfordert, wurde als medizinisch wichtig und daher schwerwiegend angesehen. <p><u>Schweregrad von UE</u></p> <p>Die Beurteilung des Schweregrads wird nach klinischem Urteilsvermögen anhand der CTCAE (Version 4.03) des National Cancer Institute vorgenommen – einschließlich der UE, die auf eine Laboranomalie zurückzuführen sind. Ist das UE nicht im CTCAE enthalten, so hat das klinische Prüfpersonal die Intensität des UE anhand der nachfolgenden Kriterien zu bestimmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad 1: Leichte, asymptomatische oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht angezeigt. • Grad 2: Mäßig; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention angezeigt; Einschränkung der altersgerechten instrumentellen ADL. • Grad 3: Schwerwiegend oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes angezeigt; Behinderung; Einschränkung der Selbstbehandlung von ADL. • Grad 4: Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention angezeigt. • Grad 5: Todesfall in Verbindung mit UE. <p><u>Zusätzlich erfolgte die Kategorisierung der UE in Abhängigkeit ihres zeitlichen Auftretens in 6 unterschiedliche Zeiträume</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CF bis < M: Datum der Einverständniserklärung bis Datum der Mobilisierung • M bis < C: Datum der Mobilisierung bis Datum der Konditionierung • C bis < NE: Datum der Konditionierung bis Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten • NE bis M24: Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten bis Datum der Studienuntersuchung zu Monat 24 • D1 bis M24: Datum der Zynteglo-Infusion (Studientag 1) bis Datum der Studienuntersuchung zu Monat 24 • Insgesamt (ICF bis M24): Datum der Einverständniserklärung (ICF) bis Datum der Studienuntersuchung zu Monat 24 <p><u>UE von besonderem Interesse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlschlagen der Neutrophilentransplantation • HIV-Infektion (definiert mit einer benutzerdefinierten MedDRA-Abfrage: HLT „Acquired Immunodeficiency Syndrome“ oder „Retroviral Infections“) • Autoimmunerkrankungen (definiert mit einer benutzerdefinierten MedDRA-Abfrage: HLGT „Autoimmunerkrankungen“ oder HLT „Autoimmunitätsanalysen“) • Mangel an Wirksamkeit (definiert mit dem SMQ „Mangel an Wirksamkeit/Wirkung“) • Malignome (definiert unter Verwendung folgender SMQ: „Maligne Tumoren“, „Maligne Lymphome“, „Myelodysplastische Syndrome [MDS]“, „Vormaligne Erkrankungen des Blutes“) <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Die Erfassung und Dokumentation der UE erfolgte kontinuierlich (monatlich bis maximal alle 3 Monate), mit Beginn zum Datum der Einverständniserklärung bis zum Datum der letzten Studienvisite. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für den Datenschnitt: 12.06.2019 (Interimsstudienbericht; Nachberechnungen).</p>

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p>Studie HGB-205 Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für die Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 11.10.2017 (finaler Datenschnitt; Studienbericht Version 1.0) • 12.06.2019 (Ergebnisse des Langzeit-Follow-up im Rahmen der Studie LTF-303) <p>Studie HGB-204 Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für die Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 07.03.2018 (finaler Datenschnitt; Studienbericht Version 1.0) • 12.06.2019 (Ergebnisse des Langzeit-Follow-up im Rahmen der Studie LTF-303; Zusatzanalysen)
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p><u>Validität</u> Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE zum Teil auch krankheitsbedingte UE abbilden.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, <u>der Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; ADL: Activities of Daily Living; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLT: High Level Term; HLG: High Level Group Term; ICF: Informed Consent Form; ITT: Intention-to-Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ: Standardised MedDRA Query; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Nach Betrachtung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität werden in dieser Nutzenbewertung die Ergebnisse folgender Wirksamkeitseindpunkte berücksichtigt:

- Gesamtüberleben und transplantationsbezogene Mortalität
- Transfusionsunabhängigkeit
- Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes (VAS des EQ-5D(-Y))
- Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL
- Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36
- Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT
- Unerwünschte Ereignisse

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der Endpunkte findet sich in Tabelle 11.

Tabelle 11: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte

Studienvisite (Woche) Endpunkt	Screening	Mobili- sierung	Konditio- nierung	Infusion	Follow-up				
					M3	M6	M12	M18	M24
Klinische Untersuchungen ¹⁾²⁾	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hämatologische Untersuchungen ²⁾	X	X	X	X	X	X	X	X	X
VAS des EQ-5D(-Y)					X				
PedsQL	X					X	X	X	X
SF-36	X					X	X	X	X
FACT-BMT	X				X	X	X	X	X
Unerwünschte Ereignisse	Kontinuierlich ab ICF-Signierung								

¹⁾ Vitalparameter sollten am ersten Tag eines jeden Mobilisationszyklus und an jedem Apherese-tag vor dem Apheresevorgang und nach Abschluss des Apheresevorgangs erneut erhoben werden. Wenn die Person einer Knochenmarkentnahme unterzogen wird, sollten die Vitalparameter am Tag der Knochenmarkentnahme vor der Entnahme und dann wieder vor der Entlassung durchgeführt werden.

²⁾ Die klinischen und hämatologischen Untersuchungen erfolgten zu jeder Phase der Konditionierung.

Abkürzungen: EQ-5D(-Y): EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen (Youth); ICF: Informed Consent Form; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant; M“X“: Monat “X“ nach Zynteglo-Infusion; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SF-36: Short-Form-36; VAS: Visuelle Analogskala.

2.4 Statistische Methoden

Bei den Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204 handelt sich um deskriptive Studien ohne Anwendung formaler statistischer Hypothesenprüfung.

Fallzahlplanung

Die Bestimmung der Fallzahl erfolgte in den Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204 ohne Anwendung formaler statistischer Methoden.

Studie HGB-207

Es war ein Stichprobenumfang von ungefähr 23 Patientinnen und Patienten geplant, die mit Zynteglo behandelt werden sollten. Davon sollten mindestens 15 Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe ≥ 12 und ≤ 50 Jahre sein (mindestens 5 Patientinnen und Patienten ≥ 12 und < 18 Jahre) und mindestens 8 Patientinnen und Patienten < 12 Jahre. Personen, die nach Screening nicht geeignet sind oder vor Phase 3 (Konditionierung) aus der Studie ausscheiden, wurden ersetzt.

Studie HGB-205

Die Bestimmung der Fallzahl erfolgte nach Ausmaß und Verfügbarkeit der Daten, ohne vorab definierter Fallzahlplanung.

Studie HGB-204

Es sollten bis zu 18 Patientinnen und Patienten, davon mindestens 3 Jugendliche (≥ 12 und < 17 Jahren), mit Zynteglo behandelt werden.

Das Ansprechen ist definiert als eine Produktion von $\geq 2,0$ g/dl HbAT87Q über die letzten 6 Monate (zwischen den Monaten 18 und 24). Sofern 70 % aller 18 behandelten Personen dieses Kriterium erfüllen, ergibt sich ein unteres einseitiges 95%-Konfidenzintervall (KI) von 50 %.

Auswertungspopulationen

In den Studienprotokollen der Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204 wurden folgende Studienpopulationen festgelegt:

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: alle Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung im Rahmen der Studie erhalten haben, beginnend bei der Mobilisierung mit G-CSF (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) und Plerixafor.
- Transplant-Population (TP): alle Patientinnen und Patienten, die die Behandlung mit Zynteglo erhalten haben.
- Successful Engraftment Population (SEP): alle Patientinnen und Patienten mit erfolgreichem Engraftment der neutrophilen Granulozyten nach der Infusion mit Zynteglo.

Deskriptive statistische Verfahren

Für kategoriale Variablen werden zusammenfassende Tabellen mit Anzahl und Prozentsatz der Studienteilnehmenden in jeder Kategorie erstellt. Für kontinuierliche Variablen werden Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum dargestellt. Deskriptive Statistik sowie zweiseitige 90%- oder 95%-KI oder einseitige 97,5%-KI werden für ausgewählte Parameter dargestellt. Ein unteres einseitiges 97,5%-KI wird für den primären Endpunkt unter Verwendung der Clopper-Pearson-Exakt-Methode bestimmt.

Longitudinale Daten (über die Zeit der Studie und des Follow-up) werden als Intervalle dargestellt (z. B. monatlich, vierteljährlich usw.), abhängig von der Natur der Daten.

Auswertungen für den primären Endpunkt

Der Anteil an Personen, welche die Definition des Endpunktes erfüllen, wird als Punktschätzer mit einem einseitigen 97,5%-KI anhand der Clopper-Pearson-Exakt-Methode ermittelt. Studienteilnehmende, die die Studie nach der Behandlung mit Zynteglo abbrechen, werden nicht in der Analyse berücksichtigt, es sei denn, die Definition des Endpunktes wurde vor Studienabbruch erfüllt.

Subgruppenanalysen

Aufgrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten erfolgten in den herangezogenen Studien keine Subgruppenanalysen.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der pivotalen Phase-III-Zulassungsstudie HGB-207 und den beiden Phase-II-Dosisfindungsstudien HGB-205 und HGB-204 um Studien ohne Kontrollarm handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

Die nachfolgende Darstellung und Bewertung der Ergebnisse der Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204 basiert auf dem Anwendungsgebiet entsprechend der Fachinformation: Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren mit TDT, die keinen β^0/β^0 -Genotyp haben und für eine HSZT geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht. Nicht alle Studienteilnehmenden der Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204 trafen auf dieses Anwendungsgebiet zu.

Tabelle 12: Anzahl Studienteilnehmende der Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204, die dem in der Fachinformation beschriebenen Anwendungsgebiet entsprechen

Studie	HGB-207 n (%)	HGB-205 n (%)	HGB-204 n (%)
Eingeschlossene Studienteilnehmende (gesamt) ¹⁾	23 (100)	7 (100)	19 (100)
Davon zutreffend auf das Anwendungsgebiet entsprechend FI (Nicht- β^0/β^0 -Genotyp, > 12 Jahre)	16 (69,6)	4 (57,1)	11 (57,9)
Nicht zutreffend auf das Anwendungsgebiet entsprechend FI	7 (30,4)	3 (42,9)	8 (42,1)
< 12 Jahre	7 (30,4)	0	0
β^0/β^0 -Genotyp	0	0	8 (42,1)
SCD	0	3 (42,9)	0

¹⁾ Alle Patientinnen und Patienten mit Einverständniserklärung und absolvierter Mobilisierung.

Abkürzungen: FI: Fachinformation; SCD: Sichelzellerkrankheit.

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 13: Allgemeine Angaben der Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204

Studie	HGB-207 N = 16	HGB-205 N = 4	HGB-204 N = 11
ITT-Population ¹⁾ , n (%)	16 (100)	4 (100)	11 (100)
Transplant-Population ²⁾ , n (%)	15 (93,8) ³⁾	4 (100)	10 (90,9) ⁴⁾
Erfolgreiches Engraftment (SEP) ⁵⁾ , n (%)	15 (93,8)	4 (100)	10 (90,9)
Abgeschlossener Monat 3	15 (93,8)	4 (100)	10 (90,9)
Abgeschlossener Monat 6	15 (93,8)	4 (100)	10 (90,9)
Abgeschlossener Monat 9	13 (81,3)	4 (100)	10 (90,9)
Abgeschlossener Monat 12	11 (68,8)	4 (100)	10 (90,9)
Abgeschlossener Monat 18	8 (50,0)	4 (100)	10 (90,9)
Abgeschlossene Studie über einen Zeitraum von 2 Jahren nach Arzneimittelinfusion, n (%)	3 (18,8)	4 (100)	10 (90,9)
Abbruch der Studie, n (%)	1 (6,3)	0	1 (9,1)
Unerwünschte Ereignisse	0	-	0
Entscheidung des Prüfpersonals ⁶⁾	0	-	1 (9,1)
Schwangerschaft	1 (6,3)	-	0

Studie	HGB-207 N = 16	HGB-205 N = 4	HGB-204 N = 11
Übergang in Langzeit-Nachbeobachtung (Studie LTF-303), n (%)	3 (18,7)	4 (100)	10 (90,9)
Abbruch der Langzeit-Nachbeobachtung, n (%)	0	0	0
<i>Letzte Studiervisite, welche innerhalb Studie LTF-303 beendet wurde, n (%)</i>			
Monat 36	0	0	3 (30,0)
Monat 42	0	2 (50,0)	2 (20,0)
Monat 48	0	0	2 (20,0)
Monat 54	0	0	2 (20,0)
Monat 60	0	2 (50,0)	1 (10,0)
<i>Zeit der gesamten Nachbeobachtung, Monate Median (min; max)</i>	16,9 (6,9; 26,3)	49,6 (40,5; 60,6)	44,6 (35,8; 61,3)
<i>Dauer des Krankenhausaufenthaltes⁷⁾, Tage Median (min; max)</i>	44,0 (30; 92)	40,0 (34; 47)	40,5 (27; 69)
<i>Zeit bis Neutrophilen-Engraftment⁸⁾, Tage Median (min; max)</i>	24,0 (13; 28)	16,5 (14; 29)	18,5 (14; 27)
<i>Zeit bis Thrombozyten-Engraftment⁹⁾, Tage Median (min; max)</i>	45,0 (32; 84)	23 (20; 26)	50,5 (19; 191)
≤ 30 Tage, n (%)	0	k.A.	2 (20,0)
> 30 Tage bis ≤ 60 Tage n (%)	13 (86,7)	k.A.	4 (40,0)
> 60 Tage bis ≤ 90 Tage n (%)	2 (13,3)	k.A.	2 (20,0)
> 90 Tage n (%)	0	k.A.	2 (20,0)

¹⁾ Alle Studienteilnehmenden mit absolvierter Mobilisierung.

²⁾ Alle Studienteilnehmenden, die die Behandlung mit Zytteglo erhalten haben.

³⁾ Eine Patientin erhielt aufgrund einer bestehenden Schwangerschaft keine Zytteglo-Infusion.

⁴⁾ Ein Patient erhielt aufgrund einer unzureichenden Stammzellmobilisierung keine Zytteglo-Infusion.

⁵⁾ Alle Studienteilnehmenden, die eine erfolgreiche Neutrophilen-Grftsetzung nach einer Zytteglo-Infusion haben, definiert als der erste von 3 aufeinanderfolgenden Laborwerten der ANC $\geq 0,5 \times 10^9/l$, die an verschiedenen Tagen nach einem Posttransplantationswert von $< 0,5 \times 10^9/l$ innerhalb von 42 Tagen nach der Infusion (bis Tag 43) erhalten wurden.

⁶⁾ Abbruch der Studie wegen unzureichender Stammzellmobilisierung.

⁷⁾ Dauer des stationären Krankenhausaufenthaltes von der Einleitung der Konditionierung bis zur Entlassung.

⁸⁾ Definiert als ANC $\geq 0,5 \times 10^9/l$ für 3 aufeinanderfolgende Tage nach der Zytteglo-Infusion oder ANC $\geq 0,5 \times 10^9/l$ für 3 aufeinanderfolgende Messungen an verschiedenen Tagen. Der Tag der Neutrophilentransplantation ist der erste Tag der 3 aufeinanderfolgenden Messungen, wobei Tag 1 der Tag der Arzneimittelinfusion ist.

⁹⁾ Definiert als 3 aufeinanderfolgende Blutplättchenanzahl $\geq 20 \times 10^9/l$, die an verschiedenen Tagen erhalten wurden, während 7 Tage unmittelbar vor und während des Bewertungszeitraums keine Blutplättchentransfusionen verabreicht wurden. Der Tag der Thrombozyteinpflanzung ist der erste Tag der 3 aufeinanderfolgenden Messungen, wobei Tag 1 der Tag der Arzneimittelinfusion ist.

Abkürzungen: ANC: Absolute Neutrophilenzahl; ITT: Intention-to-Treat; SEP: Successful Engraftment Population.

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation in den Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204; ITT-Population

Merkmal	HGB-207 N = 16	HGB-205 N = 4	HGB-204 N = 11
<i>Alter zur Einverständniserklärung (Jahre)</i>			
Mittelwert (SD)	19,2 (5,62)	17,5 (1,29)	22,7 (6,50)
Median (min; max)	20 (12; 34)	17,5 (16; 19)	20,0 (16; 34)
<i>Altersgruppe zur Einverständniserklärung, n (%)</i>			
≥ 18 Jahre	10 (62,5)	2 (50,0)	9 (81,8)
≥ 12 bis < 18 Jahre	6 (37,5)	2 (50,0)	2 (18,2)
<i>Geschlecht, n (%)</i>			
männlich	7 (43,8)	2 (50,0)	4 (36,4)
weiblich	9 (56,3)	2 (50,0)	7 (63,6)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>			
kaukasisch/weiß	6 (37,5)	2 (50,0)	2 (18,2)
asiatisch	10 (62,5)	2 (50,0)	8 (72,7)
andere	0	0	1 (9,1)
<i>Ethnie, n (%)</i>			
hispanisch oder lateinamerikanisch	0	0	1 (9,1)
nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	16 (100)	4 (100)	9 (81,8)
nicht berichtet	0	0	1 (9,1)
<i>Splenektomie, n (%)</i>			
ja	5 (31,3)	3 (75,0)	4 (36,4)
nein	11 (68,8)	1 (25,0)	7 (63,6)
<i>Alter zur TDT-Diagnose (Monate)</i>			
Mittelwert (SD)	22,3 (23,8)	9,3 (14,0)	92,1 (97,4)
Median (min; max)	12 (3; 84)	3,0 (1; 30)	75,0 (0; 315)
<i>Alter zur ersten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten (Monate)</i>			
Mittelwert (SD)	22,8 (24,6)	31,8 (38,11)	38,5 (42,3) ¹⁾
Median (min; max)	11 (4; 84)	21,0 (1; 84)	30,0 (0; 132) ¹⁾

Merkmal	HGB-207 N = 16	HGB-205 N = 4	HGB-204 N = 11
<i>Chelattherapie zu Studienbeginn, n (%)</i>			
ja	16 (100)	4 (100)	9 (81,8)
nein	0	0	2 (18,2)
<i>Genotyp, n (%)</i>			
β^E/β^0	5 (31,3)	3 (75,0)	17 (63,6)
β^+/β^0	7 (43,8)	0	1 (9,1)
β^+/β^+	4 (25,0)	1 (25,0)	2 (18,2)
andere	0	0	1(9,1)
<i>Transfusionsvolumen an Erythrozytenkonzentraten (ml/kg/Jahr)</i>			
Mittelwert (SD)	192,9 (39,5)	174,5 (25,6)	164,1 (30,4) ²⁾
Median (min; max)	191,7 (118,7; 251,3)	181,9 (138,8; 197,3)	151,3 (140,0; 234,5) ²⁾
<i>Gewichteter durchschnittlicher Hb-Nadir vor Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten (g/dl)</i>			
Mittelwert (SD)	9,4 (0,9)	9,5 (1,5)	8,7 (1,0) ²⁾
Median (min; max)	9,6 (7,5; 11,0)	9,4 (8,1; 10,8)	9,1 (7,0; 9,8) ²⁾
<i>Anzahl an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten/Jahr</i>			
Mittelwert (SD)	18,3 (6,4)	12,1 (1,2)	13,6 (1,8)
Median (min; max)	17,2 (11,5; 37,0)	12,5 (10,5; 13,0)	14,0 (10,0; 16,5)

¹⁾ Basierend auf den Daten von 8 Personen.

²⁾ Basierend auf den Daten von 10 Personen.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; SD: Standardabweichung; TDT: Transfusionsabhängige β -Thalassämie

3.2 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebungen erfasst. Es traten in den Studien keine Todesfälle auf.

3.3 Morbidität

Veränderung der Transfusionsunabhängigkeit im Studienverlauf

Tabelle 15: Veränderung der Transfusionsunabhängigkeit im Studienverlauf in den Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204; Transplant-Population

Transfusionsunabhängigkeit ¹⁾	HGB-207 N = 15	HGB-205 N = 4	HGB-204 N = 10
Studienteilnehmende mit erreichter TI, n (%)	9 (60)	3 (75)	8 (80)
Beobachtungszeit mit TI ²⁾³⁾ (Monate), n (%)	9 (60)	3 (75)	8 (80)
Mittelwert (SD)	15,94 (3,46)	50,70 (10,85)	42,26 (8,68)
Median (min; max)	15,20 (12,1; 21,3)	56,30 (38,2; 57,6)	44,75 (28,3; 51,3)
Zeit zwischen Zynteglo-Infusion bis letzte Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten vor TI (Monate), n (%)	9 (60)	3 (75)	8 (80)
Mittelwert (SD)	1,08 (0,50)	0,32 (0,14)	2,33 (2,10)
Median (min; max)	1,08 (0,5; 2,2)	0,36 (0,2; 0,4)	2,00 (0,3; 5,8)
Zeit zwischen Zynteglo-Infusion bis Erreichen der TI (Monate), n (%)	9 (60)	3 (75)	8 (80)
Mittelwert (SD)	16,01 (1,00)	15,13 (0,40)	17,60 (2,54)
Median (min; max)	15,90 (15,0; 17,9)	14,90 (14,9; 15,6)	17,10 (15,0; 20,9)
Gewichteter durchschnittlicher Hb-Wert (g/dl) während TI, n (%)	9 (60)	3 (75)	8 (80)
Mittelwert (SD)	12,14 (0,49)	11,62 (1,27)	10,73 (1,33)
Median (min; max)	12,22 (11,4; 12,8)	11,35 (10,5; 13,0)	10,27 (9,3; 13,3)

¹⁾ Die Berechnung der Dauer der TI erfolgte unter der Annahme, dass die TI bei der letzten Erhebung des Hb-Wertes beendet ist. Tatsächlich ist die maximale Dauer der TI nicht bekannt und überschreitet die Dauer von t_0 bis zur letzten Erhebung des Hb-Wertes.

²⁾ In der Analyse des Endpunktes „Transfusionsunabhängigkeit“ wurden alle Personen 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.

³⁾ 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.

Abkürzungen: SD: Standardabweichung; TI: Transfusionsunabhängigkeit.

Veränderung der VAS des EQ-5D(-Y) im Vergleich zu Baseline

In Tabelle 16 wurden die Ergebnisse für die VAS (Visuelle Analogskala) des EQ-5D(-Y) (EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen (Youth)) zusammengefasst. Daten zur VAS des EQ-5D(-Y) liegen ausschließlich für die Studie HGB-207 vor. Die Erfassung der VAS des EQ-5D(-Y) erfolgte zu Baseline und war in regelmäßigen Abständen der Studienvisiten zu Monat 3, 6, 12, 18 und 24 vorgesehen. 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 Rücklaufquoten für die VAS der EQ-5D (für Personen ≥ 18 Jahre) lagen zu den Monaten 6 und 12 bei über 70 %, für die VAS der EQ-5D-Y (für Personen ≥ 12 und ≤ 17 Jahre) lag die Rücklaufquote ausschließlich zu Monat 6 bei über 70 %.

Tabelle 16: Veränderung der VAS des EQ-5D(-Y) im Vergleich zu Baseline in der Studie HGB-207; Transplant-Population

Endpunkt	Studie HGB-207 N = 15
VAS EQ-5D¹⁾ (≥ 18 Jahre)	
<i>Baseline</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD)	9 ³⁾ (100) 83,22 (10,85)
<i>3 Monate</i> n (%) ²⁾	3 (33,3)
<i>6 Monate</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD) <i>Veränderung zu Baseline</i> Mittelwert (SD)	9 (100) 88,0 (10,48) 4,78 (15,63)
<i>12 Monate</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD) <i>Veränderung zu Baseline</i> Mittelwert (SD)	7 (77,7) 91,29 (6,32) 7,29 (10,44)
VAS EQ-5D-Y¹⁾ (≥ 12 und ≤ 17 Jahre)	
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	6 ⁵⁾ (100) 68,83 (19,88)
<i>3 Monate</i> n (%) ³⁾	3 (50,0)
<i>6 Monate</i> n (%) ³⁾ Mittelwert (SD) <i>Veränderung zu Baseline</i> Mittelwert (SD)	6 (100) 93,3 (4,45) 24,5 (20,8)

¹⁾ Interimsdatenschnitt: 12.06.2019; Skala: 0–100, höherer Wert entspricht einem besseren Gesundheitszustand.

²⁾ Rücklaufquote Fragebogen bezogen auf Transplant-Population der Studienteilnehmenden im Alter ≥ 18 Jahre mit TDT, die keinen β⁰/β⁰-Genotyp haben (zulassungskonforme Teilpopulation).

³⁾ 9 Studienteilnehmende ≥ 18 Jahre.

⁴⁾ Rücklaufquote Fragebogen bezogen auf Transplant-Population der Studienteilnehmenden im Alter ab 12 Jahren bis ≤ 17 Jahre mit TDT, die keinen β⁰/β⁰-Genotyp haben (zulassungskonforme Teilpopulation).

⁵⁾ 6 Studienteilnehmende zwischen 12 und 17 Jahren.

Abkürzungen: EQ-5D(-Y): EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen (Youth); SD: Standardabweichung; TDT: Transfusionsabhängige β-Thalassämie; VAS: Visuelle Analogskala.

3.4 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. Die Erhebung erfolgte in der Transplant-Population.

Veränderung des PedsQL im Vergleich zu Baseline

In der Studie HGB-207 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Altersgruppe ≥ 12 bis ≤ 18 Jahre anhand des PedsQL (Version 4.0) untersucht. Die Erhebung des PedsQL erfolgte 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 %.

Tabelle 17: Veränderung des PedsQL im Vergleich zu Baseline in der Studie HGB-207; Transplant-Population

PedsQL ¹⁾	Studie HGB-207 N = 6
PedsQL (patientenberichtet) – Gesamtscore	
<i>Baseline</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD)	6 (100) 71,01 (14,71)
<i>6 Monate</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD) <i>Veränderung zu Baseline</i> Mittelwert (SD)	6 (100) 80,98 (13,93) 9,96 (24,30)
PedsQL (patientenberichtet) – Summenscore körperliche Gesundheit	
<i>Baseline</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD)	6 (100) 73,96 (15,01)
<i>6 Monate</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD) <i>Veränderung zu Baseline</i> Mittelwert (SD)	6 (100) 79,69 (20,13) 5,73 (25,88)
PedsQL (patientenberichtet) – Summenscore mentale Gesundheit	
<i>Baseline</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD)	6 (100) 69,44 (14,63)
<i>6 Monate</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD) <i>Veränderung zu Baseline</i> Mittelwert (SD)	6 (100) 81,67 (13,90) 12,22 (26,22)

PedsQL ¹⁾	Studie HGB-207 N = 6
PedsQL (elternberichtet) – Gesamtscore	
<i>Baseline</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD)	6 (100) 66,30 (16,34)
<i>6 Monate</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD) <i>Veränderung zu Baseline</i> Mittelwert (SD)	5 (83,3) 79,78 (10,33) 12,17 (18,89)
PedsQL (elternberichtet) – Summenscore körperliche Gesundheit	
<i>Baseline</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD)	6 (100) 69,27 (21,23)
<i>6 Monate</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD) <i>Veränderung zu Baseline</i> Mittelwert (SD)	6 (100) 75,00 (13,55) 5,73 (20,29)
PedsQL (elternberichtet) – Summenscore mentale Gesundheit	
<i>Baseline</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD)	6 (100) 64,72 (15,11)
<i>6 Monate</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD) <i>Veränderung zu Baseline</i> Mittelwert (SD)	5 (83,3) 81,00 (12,45) 14,67 (21,84)

¹⁾ Interimsdatenschnitt 12.06.2019.

²⁾ Rücklaufquote Fragebogen bezogen auf Transplant-Population der Studienteilnehmenden im Alter ab 12 bis ≤ 18 Jahre mit TDT, die keinen β^0/β^0 -Genotyp haben (zulassungskonforme Teilpopulation).

Abkürzungen: PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung; TDT: Transfusionsabhängige β -Thalassämie.

Veränderung des SF-36 im Vergleich zu Baseline

In der Studie HGB-207 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Altersgruppe ≥ 18 Jahre anhand des SF-36 untersucht. Die Erhebung des SF-36 erfolgte 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 %.

Tabelle 18: Veränderung des SF-36 im Vergleich zu Baseline in der Studie HGB-207; Transplant-Population

SF-36	Studie HGB-207 N = 9
Körperlicher Summenscore (PCS)¹⁾	
<i>Baseline</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD)	9 (100) 53,38 (4,43)
<i>6 Monate</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD) <i>Veränderung zu Baseline</i> Mittelwert (SD)	9 (100) 53,70 (6,29) 0,32 (5,39)
<i>12 Monate</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD) <i>Veränderung zu Baseline</i> Mittelwert (SD)	7 (77,7) 55,75 (3,86) 2,72 (2,81)
Mentaler Summenscore (MCS)¹⁾	
<i>Baseline</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD)	9 (100) 49,94 (6,54)
<i>6 Monate</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD) <i>Veränderung zu Baseline</i> Mittelwert (SD)	9 (100) 55,60 (2,43) 5,66 (7,34)
<i>12 Monate</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD) <i>Veränderung zu Baseline</i> Mittelwert (SD)	7 (77,7) 50,20 (7,75) 1,61 (9,41)

¹⁾ Interimsdatenschnitt 12.06.2019. PCS und MCS können Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei ein Wert von 0 den schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 den besten Gesundheitszustand kennzeichnet.

²⁾ Rücklaufquote Fragebogen bezogen auf Transplant-Population der Studienteilnehmenden im Alter ≥ 18 Jahre mit TDT, die keinen β^0/β^0 -Genotyp haben (zulassungskonforme Teilpopulation).

Abkürzungen: MCS: Mentaler Summenscore; PCS: Körperlicher Summenscore; SF-36: Short-Form-36; SD: Standardabweichung; TDT: Transfusionsabhängige β -Thalassämie.

Veränderung des FACT-BMT im Vergleich zu Baseline

In der Studie HGB-207 ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Altersgruppe ≥ 18 Jahre anhand des FACT-BMT untersucht worden. Die Erhebung des FACT-BMT erfolgte 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 %.

Tabelle 19: Veränderung des FACT-BMT im Vergleich zu Baseline in der Studie HGB-207; Transplant-Population

FACT-G-Gesamtscore ¹⁾	Studie HGB-207 N = 9
<i>Baseline</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD)	9 (100) 94,04 (9,24)
<i>6 Monate</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD) <i>Veränderung zu Baseline</i> Mittelwert (SD)	9 (100) 98,83 (6,74) 4,80 (9,54)
<i>12 Monate</i> n (%) ²⁾ Mittelwert (SD) <i>Veränderung zu Baseline</i> Mittelwert (SD)	7 (77,7) 97,95 (6,12) 4,62 (14,22)

¹⁾ Interimsdatenschnitt 12.06.2019. Der FACT-G wird auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr) durch Selbsteinschätzung der Patientinnen und Patienten und auf eine Gesamtskala von 0 bis 108 transformiert, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand abbildet.

²⁾ Rücklaufquote Fragebogen bezogen auf Transplant-Population der Studienteilnehmenden im Alter ≥ 18 Jahre mit TDT, die keinen β^0/β^0 -Genotyp haben (zulassungskonforme Teilpopulation).

Abkürzungen: FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; SD: Standardabweichung; TDT: Transfusionsabhängige β -Thalassämie.

3.5 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit basieren auf Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung im Rahmen der Studie erhalten haben, beginnend bei der Mobilisierung mit G-CSF und Plerixafor. Die Studienintervention wurde als einmalige intravenöse Infusion in einer Mindestdosis von $5,0 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg verabreicht. Die Erfassung erfolgte kontinuierlich, monatlich bis maximal alle 3 Monate, mit Beginn der Einverständniserklärung bis zum Datum der letzten Studienuntersuchung. Die letzte Studienvisite wurde definiert als jede relevante Erhebung von UE, selbst wenn diese Erhebung außerhalb der geplanten Studienvisiten stattgefunden hat, und kann in der Ursprungsstudie oder in der Extensionsstudie LTF-303 erfolgt sein.

Tabelle 20: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in den Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204; ITT-Population

Studienteilnehmende mit mindestens einem ...	HGB-207 N = 16 n (%)	HGB-205 N = 4 n (%)	HGB-204 N = 11 n (%)
UE	16 (100)	4 (100)	10 (90,9)
Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3	15 (93,8)	4 (100)	10 (90,9)
SUE	9 (56,3)	3 (75,0)	6 (54,5)
UE, das zum Abbruch der Studie führte	0	0	0

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-to-Treat; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse

Die aufgetretenen UE nach Systemorganklasse und Preferred Term jeglichen Schweregrades mit Inzidenz ≥ 10 % sind in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in den Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204; ITT-Population

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	HGB-207 N = 16¹⁾ n (%)	HGB-205 N = 4¹⁾ n (%)	HGB-204 N = 11¹⁾ n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	16 (100)	4 (100)	10 (90,9)
Thrombozytopenie	16 (100)	4 (100)	10 (90,9)
Anämie	11 (68,8)	4 (100)	9 (81,8)
Neutropenie	11 (68,8)	4 (100)	6 (54,5)
Leukopenie	10 (62,5)	0	5 (45,5)
Febrile Neutropenie	4 (25,0)	0	7 (63,6)
Leukozytose	1 (6,3)	1 (25,0)	1 (9,1)
Herzerkrankungen	2 (12,5)	0	1 (9,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (12,5)	1 (25,0)	0
Vertigo	2 (12,5)	1 (25,0)	0
Augenerkrankungen	2 (12,5)	0	1 (9,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (100)	4 (100)	10 (90,9)
Stomatitis	11 (68,8)	4 (100)	8 (72,7)
Übelkeit	9 (56,3)	3 (75,0)	7 (63,6)
Erbrechen	9 (56,3)	2 (50,0)	4 (36,4)
Abdominalschmerz	6 (37,5)	4 (100)	3 (27,3)
Diarrhö	4 (25,0)	3 (75,0)	4 (36,4)
Obstipation	6 (37,5)	1 (25,0)	4 (36,4)
Dyspepsie	2 (12,5)	0	4 (36,4)
Zahnfleischbluten	3 (18,8)	1 (25,0)	1 (9,1)
Schmerzen Oberbauch	2 (12,5)	0	1 (9,1)
Analentzündung	2 (12,5)	2 (50,0)	0
Analblutung	3 (18,8)	0	0

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	HGB-207 N = 16 ¹⁾ n (%)	HGB-205 N = 4 ¹⁾ n (%)	HGB-204 N = 11 ¹⁾ n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (81,3)	4 (100)	9 (81,8)
Fieber	9 (56,3)	4 (100)	3 (27,3)
Fatigue	4 (25,0)	1 (25,0)	4 (36,4)
Schmerzen an der Katheterstelle	3 (18,8)	1 (25,0)	4 (36,4)
Schmerz	2 (12,5)	1 (25,0)	1 (9,1)
Blutungen an der Katheterstelle	2 (12,5)	0	1 (9,1)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	1 (6,3)	0	2 (18,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (18,8)	0	3 (27,3)
Leberkrankheit mit Venenokklusion	3 (18,8)	0	2 (18,2)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (6,3)	0	2 (18,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (75,0)	4 (100)	10 (90,9)
Follikulitis	4 (25,0)	1 (25,0)	1 (9,1)
Nasopharyngitis	3 (18,8)	0	1 (9,1)
Infektion der oberen Atemwege	4 (25,0)	0	0
Gastroenteritis	1 (6,3)	1 (25,0)	1 (9,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (68,8)	0	10 (90,9)
Schmerzen während eines Eingriffes	7 (43,8)	0	6 (54,5)
Transfusionsreaktion	2 (12,5)	0	6 (54,5)
Hautabschürfung	1 (6,3)	0	3 (27,3)
Kontusion	2 (12,5)	0	1 (9,1)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (6,3)	0	2 (18,2)
Untersuchungen	9 (56,3)	3 (75,0)	6 (54,5)
Alaninaminotransferase erhöht	5 (31,3)	3 (75,0)	3 (27,3)
Aspartataminotransferase erhöht	4 (25,0)	3 (75,0)	3 (27,3)
Bilirubin im Blut erhöht	4 (25,0)	0	3 (27,3)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	2 (12,5)	2 (50,0)	1 (9,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (50,0)	2 (50,0)	5 (45,5)
Hypokaliämie	4 (25,0)	2 (50,0)	2 (18,2)
Appetit vermindert	3 (18,8)	0	1 (9,1)
Hypokalzämie	3 (18,8)	0	1 (9,1)
Hypophosphatämie	3 (18,8)	1 (25,0)	0
Überwässerung	2 (12,5)	0	1 (9,1)
Hypomagnesiämie	2 (12,5)	0	1 (9,1)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	HGB-207 N = 16 ¹⁾ n (%)	HGB-205 N = 4 ¹⁾ n (%)	HGB-204 N = 11 ¹⁾ n (%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	8 (50,0)	1 (25,0)	6 (54,5)
Knochenschmerzen	4 (25,0)	0	2 (18,2)
Schmerz in einer Extremität	3 (18,8)	1 (25,0)	1 (9,1)
Rückenschmerzen	1 (6,3)	0	2 (18,2)
Muskuloskeletale Beschwerden	1 (6,3)	0	2 (18,2)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (50,0)	1 (25,0)	6 (54,5)
Kopfschmerz	7 (43,8)	0	6 (54,5)
Nieren- und Harnwegserkrankungen	2 (12,5)	0	2 (18,2)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (25,0)	3 (75,0)	4 (36,4)
Schlaflosigkeit	3 (18,8)	2 (50,0)	4 (36,4)
Angst	3 (18,8)	1 (25,0)	0
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3 (18,8)	1 (25,0)	5 (45,5)
Menstruation unregelmäßig	1 (6,3)	0	4 (36,4)
Nachlassen der ovariellen Funktion	1 (6,3)	0	2 (18,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (81,3)	2 (50,0)	9 (81,8)
Epistaxis	8 (50,0)	1 (25,0)	6 (54,5)
Husten	6 (37,5)	0	1 (9,1)
Dyspnoe	2 (12,5)	0	1 (9,1)
Hypoxie	2 (12,5)	0	1 (9,1)
Oropharyngealschmerz	3 (18,8)	0	0
Rachenentzündung	1 (6,3)	0	2 (18,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	11 (68,8)	4 (100)	10 (90,9)
Alopezie	5 (31,3)	4 (100)	9 (81,8)
Pruritus	4 (25,0)	2 (50,0)	2 (18,2)
Vaskuläre Erkrankung	2 (12,5)	1 (25,0)	2 (18,2)

¹⁾ ITT-Population der Studienteilnehmenden im Alter ab 12 Jahren mit TDT, die keinen $\beta^0\beta^0$ -Genotyp haben (zulassungskonforme Population).

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TDT: Transfusionsabhängige β -Thalassämie; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ sind in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in den Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204; ITT-Population

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	HGB-207 N = 16 ¹⁾ n (%)	HGB-205 N = 4 ¹⁾ n (%)	HGB-204 N = 11 ¹⁾ n (%)
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)

¹⁾ ITT-Population der Studienteilnehmenden im Alter ab 12 Jahren mit TDT, die keinen β^0/β^0 -Genotyp haben (zulassungskonforme Population).

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

Schwere UE des CTCAE-Grades ≥ 3 mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ sind in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz $\geq 5\%$ in den Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204; ITT-Population

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	HGB-207 N = 16 ¹⁾ n (%)	HGB-205 N = 4 ¹⁾ n (%)	HGB-204 N = 11 ¹⁾ n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (93,8)	4 (100)	10 (90,9)
Thrombozytopenie	15 (93,8)	4 (100)	10 (90,9)
Anämie	10 (62,5)	4 (100)	7 (63,6)
Neutropenie	11 (68,8)	4 (100)	6 (54,5)
Leukopenie	10 (62,5)	0	5 (45,5)
Febrile Neutropenie	3 (18,8)	0	6 (54,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (56,3)	4 (100)	9 (81,8)
Stomatitis	9 (56,3)	4 (100)	8 (72,7)
Diarrhö	1 (6,3)	0	1 (9,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (37,5)	0	0
Schleimhautentzündung	2 (12,5)	0	0
Fieber	3 (18,8)	0	0
Ermüdung	2 (12,5)	0	0
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (18,8)	0	1 (9,1)
Leberkrankheit mit Venenokklusion	3 (18,8)	0	1 (9,1)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	HGB-207 N = 16 ¹⁾ n (%)	HGB-205 N = 4 ¹⁾ n (%)	HGB-204 N = 11 ¹⁾ n (%)
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)

¹⁾ ITT-Population der Studienteilnehmenden im Alter ab 12 Jahren mit TDT, die keinen β^0/β^0 -Genotyp haben (zulassungskonforme Population).

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TDT: Transfusionsabhängige β -Thalassämie; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

In der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207 traten bis zum Zeitpunkt des Interimsdatenschnitts keine UE von besonderem Interesse auf. Auch in Studie HGB-205 wurden keine UE von besonderem Interesse beobachtet. In Studie HGB-204 trat ein UE von besonderem Interesse in der Kategorie HIV-Infektion auf.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Zynteglo™

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf die zulassungskonforme Patientenpopulation von Zynteglo, welche Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT) umfasst, die keinen β^0/β^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.

Die in den für die Bewertung zugrundeliegenden Studien verabreichte Dosierung stimmt mit der Dosierung gemäß Fachinformation überein.

4.2 Design und Methodik der Studien

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die laufende, pivotale, offene, einarmige, multizentrische Phase-III-Studie HGB-207 mit einer 24-monatigen Laufzeit. Zudem wurden die Daten der beiden abgeschlossenen, offenen, einarmigen, monozentrischen Phase-I/II-Dosisfindungsstudien HGB-205 und HGB-204 mit einer ebenfalls 24-monatigen Laufzeit sowie die Daten der laufenden nicht-randomisierten, einarmigen Langzeit-Nachbeobachtungsstudie LTF-303 in die Bewertung einbezogen. Primärer Endpunkt der pivotalen Zulassungsstudie war die Transfusionsunabhängigkeit. Das Gesamtüberleben wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben. Patienten- und elternberichtete Endpunkte wurden mit der VAS des EQ-5D(-Y), dem PedsQL, dem SF-36 sowie dem FACT-BMT erhoben. Der pU hat mit seinen Studienunterlagen keine Daten einer externen Kontrolle eingereicht, sodass keine Effektschätzer vorliegen.

Grundsätzlich werden die Studienteilnehmenden für 24 Monate nach der Zynteglo-Infusion nachbeobachtet. Die Nachbeobachtungsperiode der Studie HGB-207 ist noch nicht abgeschlossen. Für diese Studie liegen die Auswertungen des Interimsdatenschnitts (12. Juni 2019) vor. Für die Studien HGB-205 und HGB-204 erfolgte die finale Analyse gemäß Studienprotokoll, nachdem alle behandelten Patientinnen und Patienten über 24 Monate nachbeobachtet wurden oder die Studienteilnahme abgebrochen hatten (Datenschnitt Studie HGB-205: 11. Oktober 2017; Datenschnitt Studie HGB-204: 07. März 2018). Im Anschluss werden die Patientinnen und Patienten in die Langzeit-Nachbeobachtungsstudie LTF-303 überführt, um Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Zynteglo über weitere 13 Jahre zu erfassen.

Studienpopulation

Die Nutzenbewertung von Zynteglo betrachtet die Studienpopulation im zulassungskonformen Anwendungsgebiet. Die Gesamtpopulation der Studie HGB-207 umfasste auch Personen in der Altersgruppe < 12 Jahre; da diese Altersgruppe außerhalb des Anwendungsgebietes liegt, wurde diese Subgruppe nicht in die Bewertung einbezogen. Auch die Gesamtpopulationen der Studien HGB-205 und HGB-204 umfassten Patientinnen und Patienten außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes von Zynteglo. In Studie HGB-205 wurden Personen mit schwerer Sichelzellerkrankheit eingeschlossen. Die Gesamtpopulation der Studie HGB-204 beinhaltete zusätzlich Patientinnen und Patienten mit einem β^0/β^0 -Genotyp. In Studie HGB-205 wurde zudem eine Person mit einer homozygoten IVS I-110 G->A Mutation eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit dieser Mutation wurden dem β^0 -Genotyp gleichgesetzt; zudem weisen Personen mit

dieser Mutation eine schlechtere Prognose auf. Da das Vorliegen der Mutation erst nachträglich festgestellt wurde, wurde diese Person nicht nachträglich aus der Analyse entfernt.

In den eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204 wurden insgesamt 29 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet mit Zynteglo behandelt. Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte basierte auf der Transplant-Population, welche alle Patientinnen und Patienten umfasste, die eine Behandlung mit Zynteglo erhalten haben. Die Transplant-Population weicht von der ITT-Population ab, die alle Patientinnen und Patienten umfasste, die eine Behandlung im Rahmen der Studie erhalten haben, beginnend bei der Mobilisierung mit G-CSF und Plerixafor. Die Differenz zwischen den beiden zugrundeliegenden Studienpopulationen umfasst 2 Personen. Abbruchgründe waren eine auftretende Schwangerschaft (Studie HGB-207) sowie eine unzureichende Mobilisierung der autologen HSZ (Studie HGB-204).

Studienmedikation

In den bewertungsrelevanten Studien umfasste die Studienbehandlung vor der eigentlichen Behandlung mit Zynteglo eine 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 Zynteglo 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 [14].

Verzerrungspotential der Studien

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.

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 Zynteglo erhielt und daher nicht in die Transplant-Population einberechnet wird, 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.

4.3 Mortalität

In den Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204 wurden Todesfälle im Rahmen der Sicherheits-erhebungen erfasst. Es traten in den Studien keine Todesfälle auf.

4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität reichte der pU Daten zu den Endpunkten „Transfusionsunabhängigkeit“, „Transfusionsreduktion“, „Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline“, „Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination“ und „Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes beurteilt mittels VAS des EQ-5D(-Y)“ ein. Zum Nachweis der Wirksamkeit werden in der vorliegenden Nutzenbewertung „Transfusionsunabhängigkeit“ und „Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen mittels VAS des EQ-5D(-Y)“ als relevant zur Bestimmung des Zusatznutzens eingestuft. Alle anderen genannten Endpunkte dieser Kategorie werden als nicht patientenrelevant und damit als nicht bewertungsrelevant eingestuft.

Transfusionsunabhängigkeit

Transfusionsunabhängigkeit 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. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die entweder die Kriterien der Transfusionsunabhängigkeit erreichten, im weiteren Verlauf der Ursprungsstudie die Transfusionsunabhängigkeit nicht mehr erreichen konnten oder die Studienuntersuchung zu Monat 24 der Ursprungsstudie abgeschlossen hatten. Zur letzten Studienuntersuchung konnte bei 60–80 % der Studienteilnehmenden ($n = 20$) eine Transfusionsunabhängigkeit gemäß der Definition des Studienprotokolls festgestellt werden.

Veränderung der VAS des EQ-5D(-Y) im Vergleich zu Baseline

Für die Altersgruppe ≥ 18 Jahre lagen zum Interimsdatenschnitt auswertbare Daten von 9 Personen zu Baseline und zu Monat 6 sowie von 7 Personen zu Monat 12 vor. Zu Baseline ergab die Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes einen mittleren Gesamtwert der VAS des EQ-5D von 83,22 Punkten (SD: 10,85). Zu Monat 6 lag der Mittelwert bei 88,00 Punkten (SD: 10,48) und die mittlere Differenz zu Baseline betrug 4,78 Punkte (SD: 15,63). Zu Monat 12 lag der Mittelwert bei 91,29 Punkten (SD: 6,32) und die mittlere Differenz zu Baseline betrug 7,29 Punkte (SD: 10,44).

Für die Altersgruppe ≥ 12 und ≤ 17 Jahre lagen zum Interimsdatenschnitt auswertbare Daten von 6 Personen zu Baseline und zu Monat 6 vor. Zu Baseline ergab die Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes einen mittleren Gesamtwert der VAS des EQ-5D-Y von 68,83 Punkten (SD: 19,88). Zu Monat 6 lag der Mittelwert bei 93,3 Punkten (SD: 4,45) und die mittlere Differenz zu Baseline betrug 24,5 Punkte (SD: 20,80).

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Bei den in der Nutzenbewertung berücksichtigten Daten zur Wirksamkeit handelt es sich um Daten aus Studien mit einarmigem und unverblindetem Design. Das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene wird daher als hoch eingestuft.

Insgesamt konnte bei 60–80 % der Studienteilnehmenden zum Zeitpunkt der letzten Studienuntersuchung eine Transfusionsunabhängigkeit festgestellt werden, welche bis zum Ende der Beobachtungszeit beibehalten werden konnte. In Studie HGB-204 wurde in der Transplant-Population eine Transfusionsunabhängigkeit bei 80 % der Patientinnen und Patienten festgestellt. Legt man die ITT-Population zugrunde, bei der ein weiterer Patient berücksichtigt wird, der aufgrund unzureichender Mobilisierung der autologen HSZ nicht in die TP-Population eingeschlossen wurde

und somit nicht als transfusionsunabhängig gewertet wurde, liegt die Rate der Patientinnen und Patienten mit Transfusionsunabhängigkeit bei 72,7 %.

Die Ergebnisse zur VAS des EQ-5D(-Y) wurden deskriptiv ausgewertet und es erfolgte keine Beurteilung der klinischen Relevanz. Vor diesem Hintergrund und bedingt durch die kurze Beobachtungsdauer sowie dem Fehlen einer externen Kontrolle können keine Aussagen über Veränderungen des Gesundheitszustandes gemessen mittels VAS des EQ-5D(-Y) abgeleitet werden.

4.5 Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in Studie HGB-207 für die Altersgruppe ≥ 12 bis ≤ 18 Jahre anhand des PedsQL untersucht, in der Altersgruppe ≥ 18 Jahre wurden der SF-36 und der FACT-BMT eingesetzt. Die Erhebung erfolgte bei allen Studienteilnehmenden, die eine Behandlung mit Zynteglo erhalten haben. Die Ergebnisse werden berücksichtigt, sofern die Daten von mindestens 70 % der Patientinnen und Patienten vorliegen. In Studie HGB-205 erfolgte keine Erhebung des Endpunkts Lebensqualität. In Studie HGB-204 wurde die Messung der Lebensqualität anhand des PedsQL und dem SF-36 nachträglich in Version 5.0 des Studienprotokolls (29. Juni 2015) aufgenommen. Da in dieser Studie ausschließlich für eine Person ein Wert zu Baseline vorlag, wurde von der Darstellung in der vorliegenden Nutzenbewertung abgesehen.

Veränderung des PedsQL im Vergleich zu Baseline

Selbsteinschätzung durch die Patientinnen und Patienten

Zu Baseline ergab die Selbsteinschätzung von 6 Patientinnen und Patienten einen PedsQL-Gesamtwert von 71,01 Punkten (SD: 14,71). Zu Monat 6 bewerteten 6 Patientinnen und Patienten (100 %) ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität im Mittel um 9,96 Punkte (SD: 24,30) besser im Vergleich zu Baseline. Anhand der Selbsteinschätzung betrug die mittlere Differenz des Summenscores „Körperliche Gesundheit“ insgesamt 5,73 Punkte (SD: 25,88) von Baseline zu Monat 6. Die Selbsteinschätzung zeigte zu Monat 6 eine mittlere Differenz zu Baseline von 12,22 Punkten (SD: 26,22) für den Summenscore „Mentale Gesundheit“.

Einschätzung durch die Eltern

Zu Baseline ergab die Bewertung der Eltern von 6 Patientinnen und Patienten einen PedsQL-Gesamtwert von 66,30 Punkten (SD: 16,34). Zu Monat 6 bewerteten die Eltern von 5 Patientinnen und Patienten (83,3 %) die gesundheitsbezogene Lebensqualität ihrer Kinder um 12,17 Punkte (SD: 18,90) besser im Vergleich zu Baseline. Für den Summenscore „Körperliche Gesundheit“ wurde zu Monat 6 eine mittlere Differenz zu Baseline von 5,73 Punkten (SD: 20,29) berichtet. Für den Summenscore „Mentale Gesundheit“ zeigte sich durch die Bewertung der Eltern eine Verbesserung zu Monat 6 mit einer mittleren Differenz zu Baseline von 14,67 Punkten (SD: 21,84).

Veränderung des SF-36 im Vergleich zu Baseline

Körperlicher Summenscore (PCS)

Zu Baseline ergab der mittlere Wert für den PCS von 9 Patientinnen und Patienten 53,38 Punkte (SD: 4,43). Zu Monat 6 betrug die mittlere Differenz zu Baseline 0,32 Punkten (SD: 5,39), zu Monat 12 betrug die mittlere Differenz zu Baseline 2,72 Punkte (SD: 2,81).

Mentaler Summenscore (MCS)

Zu Baseline ergab der mittlere Wert für den MCS von 9 Patientinnen und Patienten 49,94 Punkte (SD: 6,54). Zu Monat 6 betrug die mittlere Differenz zu Baseline 5,66 Punkte (SD: 7,34), zu Monat 12 betrug die mittlere Differenz zu Baseline 1,61 Punkte (SD: 9,41).

Veränderung des FACT-BMT im Vergleich zu Baseline

Allgemein ist für den FACT-BMT anzumerken, dass der Fragebogen für Personen mit Krebserkrankungen konzipiert wurde und es unklar ist, ob er die Lebensqualität von Personen mit nicht-onkologischen Erkrankungen abbilden kann. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass bereits die gemessenen Baseline-Werte sehr hoch waren und Deckeneffekte nicht ausgeschlossen werden können.

FACT-G-Gesamtscore

Der Gesamtscore des FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General) ergab zu Baseline einen mittleren Wert von 94,04 Punkten (SD: 9,24). Zu den Monaten 6 und 12 betrug die mittlere Differenz zu Baseline 4,80 (SD: 9,54) bzw. 4,62 Punkte (SD: 14,22).

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

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 ≥ 12 bis ≤ 18 Jahre keine Daten zu Monat 4 vor. In der Altersgruppe ≥ 18 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.

4.6 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit basieren auf der ITT-Population, d. h. auf Personen, die eine Behandlung im Rahmen der Studie erhalten haben, beginnend bei der Mobilisierung mit G-CSF und Plerixafor. Insgesamt traten keine Todesfälle in den Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204 auf und es wurden keine Studienabbrüche aufgrund von UE beobachtet. In den Studien HGB-207 und HGB-205 trat bei allen Studienteilnehmenden mindestens ein UE auf. In Studie HGB-204 konnte bei 10 Personen (91 %) mindestens ein UE beobachtet werden. In diesem Zusammenhang muss berücksichtigt werden, dass eine Person wegen unzureichender Stammzellmobilisierung sehr frühzeitig aus Studie HGB-204 ausgeschieden ist. Am häufigsten traten UE in den folgenden Systemorganklassen (MedDRA) auf: „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (HGB-207: 100 %; HGB-205: 100 %; HGB-204: 91 %), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HGB-207: 100 %; HGB-205: 100 %; HGB-204: 91 %) und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HGB-207: 81 %; HGB-205: 100 %; HGB-204: 82 %). Schwere UE des Grades ≥ 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“ (HGB-207: 93,8 %; HGB-205: 100 %; HGB-204: 91 %) sowie „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (HGB-207: 56,3 %; HGB-205: 100 %; HGB-204: 82 %).

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Zynteglo ist aufgrund der begrenzten Daten zur Langzeitsicherheit von Zynteglo mit Unsicherheiten verbunden. Gründe hierfür sind die geringe Anzahl der Studienteilnehmenden, die mit dem Arzneimittel behandelt wurden, und die vorliegenden Einschränkungen, die mit dem einarmigen Studiendesign verbunden sind. Die aktuellen Analysen geben nur einen Hinweis auf das Sicherheitsprofil von Zynteglo, was zum Teil auf das bereits bekannte Sicherheitsprofil des Mobilisierungs-/Aphereseschemas und des Konditionierungsschemas mit Busulfan zurückzuführen ist. Zusätzliche Sicherheitsdaten werden vor allem mit der Langzeit-Nachbeobachtungsstudie LTF-303 zu erwarten sein, welche die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von Zynteglo über weitere 13 Jahre erfasst.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Behandlung mit Zynteglo darf nur von Ärztinnen und Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen und der Behandlung von Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie verfügen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

CD34⁺-Zellen sind zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT), die keinen β^0/β^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. Die Nutzenbewertung von CD34⁺-Zellen basiert auf der zulassungsbegründenden Studie HGB-207, den Dosisfindungsstudien HGB-204 und HGB-205 sowie der Langzeit-Nachbeobachtungsstudie LTF-303. Es handelt sich bei der pivotalen Studie HGB-207 um eine laufende, offene, einarmige, multizentrische Phase-III-Studie mit 24-monatiger Laufzeit zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Zynteglo bei Patientinnen und Patienten mit TDT, welche nicht den β^0/β^0 -Genotyp des Gens β -Globin aufweisen.

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.

Tabelle 24: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Endpunkte ¹⁾	Studie HGB-207 N = 16	Studie HGB-205 N = 4	Studie HGB-204 N = 11
Mortalität			
Gesamtüberleben Tod, n (%)	0	0	0
Morbidität			
Personen mit erreichter TI, n (%) ²⁾ Beobachtungszeit mit TI ³⁾⁴⁾⁵⁾ (Monate) Median (min; max)	9 (60) 15,20 (12,1; 21,3)	3 (75) 56,30 (38,2; 57,6)	8 (80) 44,75 (28,3; 51,3)
VAS des EQ-5D ²⁾⁶⁾ (≥ 18 Jahre) 12 Monate n (%) ⁷⁾ Mittelwert (SD) Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	7 (77,7) 91,29 (6,32) 7,29 (10,44)	-	-
VAS des EQ-5D-Y ²⁾⁶⁾ (≥ 12 und ≤ 17 Jahre) 6 Monate n (%) ⁸⁾ Mittelwert (SD) Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	6 (100) 93,3 (4,45) 24,5 (20,8)	-	-
Lebensqualität			
PedsQL – Gesamtscore ²⁾⁶⁾⁹⁾ 6 Monate n (%) ⁸⁾ Mittelwert (SD) Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	6 (100) 80,98 (13,93) 9,96 (24,30)	-	-

Endpunkte ¹⁾	Studie HGB-207 N = 16	Studie HGB-205 N = 4	Studie HGB-204 N = 11
<u>SF-36 – PCS²⁾⁶⁾</u>			
<u>12 Monate</u>			
n (%) ⁷⁾	7 (77,7)	-	-
Mittelwert (SD)	55,75 (3,86)		
<u>Veränderung zu Baseline</u>			
Mittelwert (SD)	2,72 (2,81)		
<u>SF-36 – MCS²⁾⁶⁾</u>			
<u>12 Monate</u>			
n (%) ⁷⁾	7 (77,7)	-	-
Mittelwert (SD)	50,20 (7,75)		
<u>Veränderung zu Baseline</u>			
Mittelwert (SD)	1,61 (9,41)		
Sicherheit¹⁰⁾			
UE, n (%)	16 (100)	4 (100)	10 (90,9)
Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)	15 (93,8)	4 (100)	10 (90,9)
SUE, (%)	9 (56,3)	3 (75,0)	6 (54,5)

¹⁾ Erhoben zum 12.06.2019. Für die Studie HGB-207 handelt es sich dabei um den Interimsdatenschnitt. Für die Studien HGB-205 und HGB-204 lagen die finalen Daten einschließlich des 2. Interimsdatenschnitt des Langzeit-Follow-up im Rahmen der Studie LTF-303 vor.

²⁾ Bezogen auf die Transplant-Population bestehend aus allen Patientinnen und Patienten, die die Behandlung mit Zytleglo erhalten haben. Die Transplant-Population weicht in Studie HGB-207 um eine Person von der ITT-Population ab: Eine Patientin erhielt keine Behandlung mit Zytleglo, da eine Schwangerschaft festgestellt wurde. In der Studie HGB-204 erhielt eine Person aufgrund einer unzureichenden Stammzellmobilisierung keine Behandlung mit Zytleglo.

³⁾ Die Berechnung der Dauer der TI erfolgte unter der Annahme, dass die TI bei der letzten Erhebung des Hb-Wertes beendet ist. Tatsächlich ist die maximale Dauer der TI nicht bekannt und überschreitet die Dauer von t_0 bis zur letzten Erhebung des Hb-Wertes.

⁴⁾ 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.

⁵⁾ 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 Zytleglo-Infusion und endet mit der Beobachtungszeit.

⁶⁾ Skala von 0–100, ein höherer Wert entspricht einem besseren Gesundheitszustand.

⁷⁾ Rücklaufquote bezogen auf die Studienteilnehmenden im Alter ≥ 18 Jahre; insgesamt 9 Patientinnen und Patienten der Transplant-Population waren über 18 Jahre.

⁸⁾ Rücklaufquote bezogen auf die Studienteilnehmenden im Alter ab 12 bis ≤ 18 Jahre; insgesamt 6 Patientinnen und Patienten der Transplant-Population waren unter 18 Jahre.

⁹⁾ Bewertung durch Patientinnen und Patienten.

¹⁰⁾ Bezogen auf die ITT-Population.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D(-Y): EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen (Youth); ITT: Intention-to-Treat, MCS: Mentaler Summenscore; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PCS: Körperlicher Summenscore; SF-36: Short-Form-36; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TDT: Transfusionsabhängige β -Thalassämie; TI: Transfusionsunabhängigkeit; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; VAS: Visuelle Analogskala.

Referenzen

1. **Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, Gaziev J, Yesilipek A, Zecca M, 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* 2016;51(4):536-541.
2. **Bluebird bio.** Clinical Study Protocol HGB-212 (version 2.0). A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with Transfusion-dependent β -Thalassemia, who have a β^0/β^0 Genotype, by Transplantation of Autologous CD34+ Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral β A-T87Q-Globin Vector in Subjects ≤ 50 Years of Age. 2018.
3. **Bluebird bio.** Longterm follow-up of subjects with hemoglobinopathies treated with ex vivo gene therapy using autologous hematopoietic stem cells transduced with a lentiviral vector (LTF-303); clinical study protocol; version 3.0. 2017.
4. **Bluebird bio.** Longterm follow-up of subjects with hemoglobinopathies treated with ex vivo gene therapy using autologous hematopoietic stem cells transduced with a lentiviral vector (LTF-303); statistical analysis plan; version 1.0. 2017.
5. **Bluebird bio.** A phase 1/2 open label study evaluating the safety and efficacy of gene therapy of the β -hemoglobinopathies (sickle cell anemia and β -thalassemia major) by transplantation of autologous cd34+ stem cells transduced ex vivo with a lentiviral β a-t87q-globin vector (lentiglobin bb305 drug product) (HGB-205); clinical study report; version 1.0. 2018.
6. **Bluebird bio.** A phase 1/2 open label study evaluating the safety and efficacy of gene therapy of the β -hemoglobinopathies (sickle cell anemia and β -thalassemia major) by transplantation of autologous cd34+ stem cells transduced ex vivo with a lentiviral β a-t87q-globin vector (lentiglobin bb305 drug product) (HGB-205); statistical analysis plan; version 3.0. 2017.
7. **Bluebird bio.** A phase 1/2, open label study evaluating the safety and efficacy of gene therapy in subjects with β -thalassemia major by transplantation of autologous cd34+ stem cells transduced ex vivo with a lentiviral β a-t87q-globin vector (lentiglobin bb305 drug product) (HGB-204); clinical study protocol; version 5.0. 2015.
8. **Bluebird bio.** A phase 1/2, open label study evaluating the safety and efficacy of gene therapy in subjects with β -thalassemia major by transplantation of autologous cd34+ stem cells transduced ex vivo with a lentiviral β a-t87q-globin vector (lentiglobin bb305 drug product) (HGB-204); clinical study report; version 1.0. 2018.
9. **Bluebird bio.** A phase 1/2, open label study evaluating the safety and efficacy of gene therapy in subjects with β -thalassemia major by transplantation of autologous cd34+ stem cells transduced ex vivo with a lentiviral β a-t87q-globin vector (lentiglobin bb305 drug product) (HGB-204); statistical analysis plan; version 1.0. 2016.
10. **Bluebird bio.** A phase 1/2, open label study evaluating the safety and efficacy of gene therapy in subjects with β -thalassemia major by transplantation of autologous cd34+ stem cells transduced ex vivo with a lentiviral β a-t87q-globin vector (lentiglobin bb305 drug product) (HGB-205); clinical study protocol; version 5.0. 2016.

11. **Bluebird bio.** A phase 3 single arm study evaluating the efficacy and safety of gene therapy in subjects with transfusion-dependent β -thalassemia, who do not have a β^0/β^0 genotype, by transplantation of autologous cd34+ stem cells transduced ex vivo with a lentiviral β -t87q-globin vector in subjects ≤ 50 years of age (HGB-207); clinical study protocol; version 3.1. 2018.
12. **Bluebird bio.** A phase 3 single arm study evaluating the efficacy and safety of gene therapy in subjects with transfusion-dependent β -thalassemia, who do not have a β^0/β^0 genotype, by transplantation of autologous cd34+ stem cells transduced ex vivo with a lentiviral β -t87q-globin vector in subjects ≤ 50 years of age (HGB-207); interim clinical study report; version 1.0. 2018.
13. **Bluebird bio.** A phase 3 single arm study evaluating the efficacy and safety of gene therapy in subjects with transfusion-dependent β -thalassemia, who do not have a β^0/β^0 genotype, by transplantation of autologous cd34+ stem cells transduced ex vivo with a lentiviral β -t87q-globin vector in subjects ≤ 50 years of age (HGB-207); statistical analysis plan; version 2.0. 2017.
14. **Bluebird bio.** Zynteglo 1,2 – 20×10^6 Zellen/ml Infusionsdispersion [online]. 29. Mai 2019. Berlin (GER). [Zugriff: 12.11.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. **Borgna-Pignatti C.** Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica 2004;89(10):1187-1193.
16. **Bundesärztekammer (BÄK).** Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten; 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage [online]. Berlin (GER): BÄK; 2014. [Zugriff: 12.02.2020]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf.
17. **Cario H.** Beta (β)-Thalassämie. Berlin: Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; 2012.
18. **Connelly M, Rapoff MA.** Assessing health-related quality of life in children with recurrent headache: reliability and validity of the PedsQLTM 4.0 in a pediatric headache sample. J Pediatr Psychol 2006;31(7):698-702.
19. **European Medicines Agency (EMA).** Zynteglo (international non-proprietary name Autologous CD34+ cells encoding β^{A-T87Q} globin gene): European public assessment report EMEA/H/C/003691/0000 [online]. 26.04.2019. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 25.11.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zynteglo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
20. **Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT).** FACT-BMT Scoring Guidelines (Version 4) [online]. Ponte Vedra (USA): FACIT.org. [Zugriff: 09.01.2020]. URL: <http://www.facit.org/facitorg/questionnaires>.
21. **La Nasa G, Caocci G, Efficace F, Dessi C, Vacca A, Piras E, et al.** Long-term health-related quality of life evaluated more than 20 years after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia. Blood 2013;122(13):2262-2270.

22. **McQuellon RP, Russell GB, Cella DF, Craven BL, Brady M, Bonomi A, et al.** Quality of life measurement in bone marrow transplantation: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) scale. *Bone Marrow Transplant* 1997;19(4):357-368.
23. **Müller MM, Geisen C, Zacharowski K, Tonn T, Seifried E.** Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. *Deutsches Ärzteblatt* 2015;112(29-30):507-518.
24. **Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil JA, Hongeng S, et al.** Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. *N Engl J Med* 2018;378(16):1479-1493.
25. **Varni JW, Seid M, Knight TS, Uzark K, Szer IS.** The PedsQL 4.0 Generic Core Scales: sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. *J Behav Med* 2002;25(2):175-193.
26. **Varni JW, Seid M, Rode CA.** The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* 1999;37(2):126-139.
27. **Varni JW, Seid M, Smith Knight T, Burwinkle T, Brown J, Szer IS.** The PedsQL in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):714-725.