

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

9. März 2020

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

**Betibeglogene Autotemcel
Genetisch modifizierte, mit einem β A-T87Q-Globin-Gen enthaltenden Vektor
transduzierte, autologe hämatopoetische Stammzellen**

**veröffentlicht am 17. Februar 2020
Vorgangsnummer 2019-11-15-D-4957
IQWiG Bericht Nr. 880**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Betibeglogene Autotemcel (Zynteglo™)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Transfusionsunabhängigkeit
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. G-BA Bericht
 4. 5. IQWiG Bericht
5. Strukturkriterien
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Betibeglogene Autotemcel ist das erste Verfahren zur Behandlung einer angeborenen hämatologischen Erkrankung, bei der die Anämie durch genetische Modifikation der autologen hämatopoetischen Stammzellen mittels eines lentiviralen Gentransfers korrigiert wird. Zynteglo ist zugelassen für die Behandlung von Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie, 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. Der G-BA hat den Bericht selbst erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	erheblich	Anhaltspunkt	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Zweckmäßige Vergleichstherapie sind regelmäßige Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und eine effektive Chelattherapie.
- Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten aus HGB-207, sowie aus mehreren weiteren, internationalen, multizentrischen, einarmigen Studien bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Wichtig ist vor allem auch die Berücksichtigung der Studie HGB-212 zu Patienten mit der IVSI-110 G>A Mutation, da Betibeglogene Autotemcel auch für diese Patientengruppe zugelassen ist.
- Betibeglogene Autotemcel führt bei 11 von 14 Patienten, die keinen β^0/β^0 -Genotyp aufwiesen, zur Transfusionsunabhängigkeit über mindestens 1 Jahr. Kein Patient verstarb im Studienzeitraum.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist sehr hoch, bedingt durch die myeloablative Chemotherapie. Spezifische, unerwünschte Ereignisse mit Bezug zu Betibeglogene Autotemcel sind nicht bisher nicht erkennbar.
- Der Bericht des IQWiG zu den Therapiekosten erscheint uns unvollständig. Es fehlen Daten zu den Kosten der aktuellen Standardtherapie bei Patienten, die nicht für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind. Darüber hinaus ist nicht anzunehmen, dass alle Patienten nach einer Gentherapie von spezifischen Gesundheitsleistungen zur Diagnose und Therapie der Eisenüberladung unabhängig sein werden.
- Die Therapie soll nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Erforderlich sind
 - Zelltherapeutische Kompetenz im Umgang mit hämatopoetischen Stammzellen
 - Fachspezifische Kompetenz in der Behandlung von Patienten mit Thalassämien
 - Kompetenz im Management schwerer Komplikationen der myeloablativen Konditionierung.

Die Therapie von Patienten mit transfusionsbedürftiger Thalassämie mit Betibeglogene Autotemcel ist ein Durchbruch. Die geringe Zahl behandelter Patienten und die fehlenden Langzeitdaten lassen eine Quantifizierung des Zusatznutzens allerdings nicht zu.

Alle Behandlungen sollen in qualitätsgesicherten, prospektiv angelegten Registern dokumentiert werden. Register sollen international vernetzt sein und einen Vergleich mit Daten aus krankheitsbezogenen, klinischen Registern ermöglichen.

2. Einleitung

Thalassämien gehören zu den Hämoglobinopathien. Sie sind eine klinisch und pathophysiologisch heterogene Gruppe meist autosomal rezessiv vererbter Erkrankungen, bei denen die Produktion des normalen Hämoglobins aufgrund einer reduzierten oder fehlenden Globinkettensynthese gestört ist. Je nach den involvierten Globingenen werden die Erkrankungen als α -oder β -Thalassämien bezeichnet. In Deutschland und Mitteleuropa sind vor allem die β -Thalassämien von Bedeutung und klinischer Relevanz [1, 2].

Die β -Thalassämien gehören weltweit zu den häufigsten monogenetischen hereditären Erkrankungen. Zu den Ländern mit einer hohen Prävalenz der β -Thalassämien gehören die Mittelmeerländer (v.a. Italien, Griechenland, Türkei, Albanien), die Staaten des Nahen und Mittleren Ostens (z. B. Iran, Irak, Afghanistan), des indischen Subkontinents, Südostasiens und Afrikas [3]. Dort liegt die Prävalenz von Anlagetägern zwischen 5 und 30%, mit regionalen Schwankungen auch innerhalb der jeweiligen Staaten. In Mitteleuropa ist die Zahl von Patienten und Anlagetägern in den letzten Jahrzehnten durch Migration erheblich gestiegen. Das zeigt u. a. eine große retrospektive Analyse von Labordaten des Ulmer Hämoglobin-Labors, nach denen im Jahr 2010 bereits mehr als 400.000 Träger einer Hämoglobinopathie in Deutschland lebten [4, 5]. Zuverlässige Zahlen zur Prävalenz der behandlungsbedürftigen, transfusionsbedürftigen β -Thalassämie liegen in Deutschland jedoch nicht vor.

Ursächlich liegen den β -Thalassämien Veränderungen im β -Globingen (*HBB*) auf Chromosom 11 zugrunde [1]. Die Mehrzahl der bislang mehr als 260 unterschiedlichen genetischen Varianten einer β -Thalassämie wird durch Punktmutationen hervorgerufen, Deletionen sind seltene Ausnahmen. Die Genexpression kann auf allen Ebenen vom Gen zur β -Kette gestört sein. Es werden unterschieden:

β^{++} -Thalassämie Mutationen (Restaktivität des *HBB*-Gens von ca. $\geq 10\%$)

β^+ -Thalassämie Mutationen (Restaktivität ca. $< 10\%$, bei den häufigen β^+ -Mutationen $< 5\%$)

β^0 -Thalassämie Mutationen (*HBB*-Gen ist inaktiviert).

Der Mangel an β -Globinketten führt zur Hämoglobinbildungsstörung mit hypochromer Anämie, vor allem aber zu einem α -Globinketten-Überschuss, der eine hochgradig ineffektive Erythropoese und geringgradige Hämolyse verursacht.

In der wissenschaftlichen Geschichte der Thalassämien haben sich unterschiedliche Klassifikationen entwickelt. Für die praktische Medizin wird nach wie vor die Klassifizierung in die nachfolgenden drei Grundtypen bevorzugt [1, 2]:

- β -Thalassaemia minor (Trägerstatus)
- β -Thalassaemia intermedia (schwere Thalassämie ohne obligate oder mit unregelmäßiger Transfusionsnotwendigkeit)
- β -Thalassaemia major (schwere Thalassämie mit regelmäßiger Transfusionsnotwendigkeit in Intervallen von ca. 3-4 Wochen)

Träger einer β -Thalassaemia minor sind meistens klinisch unauffällig oder gering symptomatisch.

Thalassaemia intermedia ist die klinische Diagnose für eine meist homozygote oder compound-heterozygote Thalassämie, bei der primär keine für die Thalassaemia major typische chronische Transfusionsbedürftigkeit besteht. Das klinische Spektrum ist sehr breit [6].

Die Thalassaemia major ist eine schwere Erkrankung. Sie führt im Verlauf des ersten Lebensjahres zu den klinischen Symptomen Blässe, Ikterus, Gedeihstörung und Hepatosplenomegalie [1, 2]. Bei unzureichender Therapie kommt es zu häufigen Infektionen, Wachstumsretardierung und Knochendehformierungen, die u.a. zu einer charakteristischen sog. Facies thalassaemica führen. Unter den hämatologischen Symptomen dominiert die sehr schwere hypochrome und mikrozytäre Anämie aufgrund einer hochgradig ineffektiven Erythropoese und geringgradiger Hämolyse. Die Patienten sind lebenslang transfusionsbedürftig. Die regelmäßige Transfusionstherapie erlaubt eine altersentsprechende körper-

liche und kognitive Entwicklung, führt aber aufgrund der parenteralen Eisenzufuhr und der physiologischen Unfähigkeit des menschlichen Organismus, überschüssiges und toxisches Eisen aus dem Körper auszuschleusen, zu einer ausgeprägten Eisenüberladung (sekundäre Hämochromatose), die insbesondere durch die Transfusionstherapie und zusätzlich durch die gesteigerte, ineffektiven Eigenerthropoese verursachte erhöhte intestinale Eisenresorption bedingt ist.

3. Stand des Wissens

Thalassämien gehören zu den Hämoglobinopathien. Sie beruhen auf einer Störung der Bildung des normalen Hämoglobins aufgrund einer reduzierten oder fehlenden Globinkettensynthese. Für die praktische Medizin erfolgt nach wie vor die Klassifizierung in die drei Grundtypen β -Thalassaemia minor (Trägerstatus), β -Thalassaemia intermedia (schwere Thalassämie ohne oder ohne regelmäßige Transfusionsnotwendigkeit) und β -Thalassaemia major (schwere Thalassämie mit regelmäßiger Transfusionsnotwendigkeit). Da einige Patienten mit einer Thalassaemia intermedia im Laufe ihres Lebens aus verschiedenen Gründen doch eine regelmäßige Transfusionstherapie unterschiedlichen Ausmaßes erhalten, wird in der aktuellen Literatur häufig zwischen Transfusions-abhängiger (transfusion-dependent thalassemia = TDT) und Nicht-Transfusions-abhängiger Thalassämie (non-transfusion-dependent thalassemia = NTDT) unterschieden. TDT umfasst dabei sowohl die Thalassaemia major als auch die schwere Thalassaemia intermedia (mit Transfusionstherapie).

Die allogene Transplantation mit hämatopoetischen Stammzellen (SZT) eines HLA-identischen Familien- oder Fremdspenders ist derzeit die einzige kurative Therapie bei Patienten mit β -Thalassaemia major [1, 2, 7]. Die Mehrzahl der Patienten wird im Kindesalter transplantiert. Bei jugendlichen und erwachsenen Patienten liegen oft schon relevante durch die Eisenüberladung verursachte Organschäden vor, so dass die Komplikationsrate einschließlich der Transplantations-assoziierten Mortalität bei Patienten >14 Jahren deutlich höher liegt. Es besteht ein patientenrelevanter Zusammenhang zwischen dem Transfusionsvolumen und der Eisenüberladung auf der einen sowie der Langzeitmorbidity und Mortalität auf der anderen Seite.

Die publizierten Daten zur SZT von einem nicht-verwandten, HLA-identischen Spender zeigen, dass diese für Patienten ohne verwandten Spender eine geeignete Therapieoption sein kann, wobei zur Vermeidung transplantationsassoziiierter Komplikationen eine stringente Spenderauswahl erfolgen sollte. Eine Transplantation von HLA-haploidentischen Spendern ist ebenfalls möglich, aktuell jedoch noch als experimentell einzustufen und wegen einer für eine nicht-bösartige Erkrankung inakzeptablen Mortalitätsrate von >30% nicht zu empfehlen [7].

Im Jahr 2010 wurde erstmalig über eine kausale Therapie bei β -Thalassaemia major durch additive Genterapie unter Verwendung eines lentiviralen Vektors berichtet [8]. Vorherige Produkte mit anderen retroviralen Transportern waren aufgrund einer niedrigen Transfektionseffizienz und instabiler Vektoren mit multiplen Genumlagerungen nicht zur Zulassung gelangt. Basis der jetzigen Transfektionen sind selbst-inaktivierende Lentiviren. Mit ihnen können ruhende hämopoetische Zellen transfiziert werden. Die transfizierte Genstruktur enthält vor allem Segmente aus der Kontrollregion des β -Globin-Genlokus. Deren Transfektion in hämatopoetische Stammzellen führt zur additiven Produktion funktionierender β -Hämoglobinketten.

Die Therapie besteht aus

- Mobilisierung von peripheren Blutstammzellen mit G-CSF und Plerixafor
- Stammzell-Apherese
- Herstellung von Betibeglogene Autotemcel
 - o Anreicherung von CD34⁺ Zellen
 - o Transfektion mit dem lentiviralen Vektor BB305
- Myeloablative Konditionierung mit Busulfan

- Nach einer mindestens 48 h andauernden Auswaschphase intravenöse Infusion von Betibeglogene Autotemcel in einer Dosis $\geq 5,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen/kg Körpergewicht
- Supportive Therapie bis zur Regeneration der Hämatopoese.

Daten zu Betibeglogene Autotemcel sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie von Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie mit Betibeglogene Autotemcel

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Transfusions-unabhängigkeit ²	ÜL ³ (HR ⁴)
HGB-204	TDT ⁵ oder SCD 12-35 Jahre	-	Betibeglogene Autotemcel	11	80 ⁶	11
HGB-205	TDT oder SCD 5-35 Jahre	-	Betibeglogene Autotemcel	4	75	4
HGB-207 [9, 10]	TDT kein β^0/β^0 -Genotyp ≤ 50 Jahre	-	Betibeglogene Autotemcel	20	90	20
HGB-212 [9, 10]	TDT β^0/β^0 -Genotyp ≤ 50 Jahre	-	Betibeglogene Autotemcel	7	86	7
	TDT IVSI-110 G>A Genotyp ≤ 50 Jahre	-	Betibeglogene Autotemcel	4	75	4
LTF-303	nach Therapie mit Betibeglogene Autotemcel	-	Betibeglogene Autotemcel	46	47	47

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

Ergebnis für neue Therapie;

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

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

4. Dossier und Bewertung von Betibeglogene Autotemcel

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Aufgrund des Orphan-Drug-Status von Betibeglogene Autotemcel hat der G-BA keine Zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet als ZVT bei Patienten mit β -Thalassaemia major, die nicht für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind, ist eine regelmäßige Transfusionstherapie mit effektiver Chelattherapie.

4.2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die einarmige, unverblindete Studie HGB-207. Eingeschlossen wurden Patienten ≤ 50 Jahre mit transfusionsabhängiger β -Thalassaemia, die keinen β^0/β^0 -Genotyp haben. Zusätzlich wurden Daten der Studien HGB-204, HGB-205, HGB-212 und der Langzeitnachsichtungsstudie LTF-303 in das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers aufgenommen, siehe Tabelle 2.

In HGB-207 wurden 16 Patienten aufgenommen, von denen 15 mit Betibeglogene Autotemcel behandelt wurden. Deutsche Zentren waren an HGB-207 und HGB-212 beteiligt.

Aktuellster Datenschnitt für das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist der 12. Juni 2019.

Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [8, 9] sowie bei internationalen Kongressen präsentiert [10].

4.3. Endpunkte

4.3.1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patienten mit schweren Erkrankungen. Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers war kein Patient aus den verschiedenen Studien verstorben.

4.3.2. Morbidität

4.3.2.1. Transfusionsunabhängigkeit

Transfusionsunabhängigkeit ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Er reflektiert das Ansprechen der Gentherapie, steigert die Lebensqualität, erlaubt dem Patienten eine größere Unabhängigkeit und reduziert das Risiko von Langzeitkomplikationen einschl. Eisenüberladung und Infektionsrisiko. Transfusionsunabhängigkeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie.

In der Auswertung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) erreichten 11 von 14 Patienten ohne einen β^0/β^0 -Genotyp eine Transfusionsunabhängigkeit über mindestens 1 Jahr. 9 von 11 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit >6 Monate zeigen einen Hb-Wert $>9\text{g/dl}$. Da es sich hier ausschließlich um transfusionsabhängige Patienten handelte, ist der Effekt eindeutig auf die Therapie mit dem lentiviralen Vektor zurückzuführen.

Aus den kürzlich vorgestellten Daten der fortlaufenden Studien ist erkennbar, dass in HGB-212 9 von 11 Patienten ebenfalls eine Transfusionsunabhängigkeit erreichten [11], darunter 6 von 7 Patienten mit β^0/β^0 -Genotyp sowie 3 von 4 Patienten mit IVS1-110 Genotyp.

4.3.2.2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Lebensqualität und Patient-Reported Outcome wurden mittels der validierten Fragebögen EQ-5D(-Y)-5L, PedsQL, SF-36v2 und FACT-BM erfasst. Die geringe Zahl der behandelten Patienten erlaubt keine valide Bewertung der Lebensqualität.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im Grad 3/4 traten bei >90% der Patienten auf. Im Vordergrund stehen hämatologische und gastrointestinale Toxizität sowie Infektionen. Diese Nebenwirkungen sind charakteristisch für die myeloablative Therapie mit Busulfan und die autologe Stammzelltransplantation. Spezifische, unerwünschte Ereignisse mit Bezug zu Betibeglogene Autotemcel, z. B. Hinweise auf eine klonale Evolution hämatopoetischer Zellen, sind bisher nicht erkennbar. Aufgrund der Daten mit Gentherapien mit gamma-retroviralen Vektoren bei Immundefekten, bei denen eine klonale Dominanz der Entwicklung einer Sekundärleukämie voranging, erscheint dieser Parameter als patientenrelevant.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist ausführlich. Er orientiert sich an der institutionseigenen Methodik. Der Bericht ist deskriptiv, bedingt durch das Fehlen einer ZVT und eines Kontrollarms.

4. 5. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG beschränkt sich auf eine Schätzung der Zahl der zu behandelnden Patienten und auf eine Beschreibung der Prozedur der autologen Stammzelltransplantation.

Es fehlen Daten zu den Kosten der aktuellen Standardtherapie bei Patienten, die nicht für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind. Diese beinhalten vor allem die lebenslange Versorgung mit Erythrozytenkonzentraten. Dazu kommen spezifische Gesundheitsleistungen wie die Eiseneleminationsstherapie, bildgebende und laborchemische Kontrollen der Eisenüberladung und extramedullärer Hämatopoese insbesondere bei Patienten mit Thalassaemia intermedia, Behandlung von Komplikationen der Eisenüberladung wie Diabetes mellitus sowie andere endokrinen Störungen insbes. bei älteren Patienten und Fertilitätsmaßnahmen bei Frauen.

Es ist nicht anzunehmen, dass alle Patienten nach einer Gentherapie unabhängig von diesen spezifischen Gesundheitsleistungen sein werden.

5. Strukturkriterien

Die Therapie mit Betibeglogene Autotemcel soll qualitätsgesichert an spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Dazu müssen unterschiedliche Kompetenzen gebündelt werden:

1. Zelltherapeutische Kompetenz im Umgang mit hämatopoetischen Stammzellen, dokumentiert durch
 - Erfahrungen in der Durchführung von hämatopoetischen Stammzelltransplantationen
 - bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr durch Nachweis von allogenen Stammzelltransplantationen in dieser Altersgruppe durch Meldung an das Pädiatrische Register für Stammzell-Transplantationen (PRST) innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre und nachweisbare Qualitätssicherung; Erfahrung in der Durchführung von Leukapheresen zur Herstellung von Zelltherapeutika bei pädiatrischen Patienten bzw. Zusammenarbeit mit einem Entnahmezentrums, das Erfahrungen mit pädiatrischen Patienten hat;
 - bei Erwachsenen dokumentiert durch Meldung von >120 autologen oder allogenen Ersttransplantationen an das DRST/EBMTR innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre und nachweisbare Qualitätssicherung; Erfahrung in der Durchführung von Leukapheresen zur Herstellung von Zelltherapeutika bzw. Zusammenarbeit mit einem Entnahmezentrums;

- Erfahrung in der Gewinnung, Vorbereitung zur Lagerung sowie Lagerung von Zellpräparaten bis zum Transport zur Weiterverarbeitung von Betibeglogene Autotemcel durch den Hersteller
 - Erfüllung der Auflagen des Herstellers von Betibeglogene Autotemcel (Zynteglo™) zum Umgang mit genmodifizierten hämatopoetischen Stammzellen
2. Fachspezifische Kompetenz in der Behandlung von Thalassämie-Patienten, dokumentiert durch
- ein Programm zur Betreuung von pädiatrischen und internistischen Patienten mit hereditären Hämoglobinopathien
 - Teilnahme an einem nationalen, indikationsbezogenen Register für Patienten mit β -Thalassämie
 - Erfahrungen in der allogenen Stammzelltransplantation von Patienten mit hereditären Hämoglobinopathien
3. Kompetenz im Management schwerer Komplikationen der myeloablativen Konditionierung mit hochdosiertem Busulfan
- räumliche und personelle Strukturen, einschl. qualifiziertem ärztlichem und pflegerischem Personal
 - Erkennung und Management von Venocclusive Disease, Verfügbarkeit von Defibrinolytika
 - strukturelle Anbindung an die Intensivmedizin.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Diese frühe Nutzenbewertung beschäftigt sich mit einem Durchbruch in der Therapie der transfusionsbedürftigen Thalassaemia major. Allerdings betrachtet die Nutzenbewertung des G-BA nicht die Studienpopulation im zulassungskonformen Anwendungsgebiet, da die Patienten mit IVS1-110 Mutation von der Nutzenbewertung ausgenommen wurden.

Die Daten belegen Wirksamkeit und Sicherheit eines gentherapeutischen Ansatzes bei Patienten mit Thalassaemia major. Mit Betibeglogene Autotemcel werden hämatopoetische Stammzellen in die Lage versetzt, funktionsfähige Hämoglobinketten über einen Zeitraum von mindestens mehreren Jahren zu produzieren. Damit können die Patienten transfusionsunabhängig werden.

Diese Form der Gentherapie erfordert eine myeloablativierende Therapie und eine autologe Stammzelltransplantation. Vor allem die konditionierende Therapie ist mit einer hohen Rate schwerer Nebenwirkungen belastet, glücklicherweise bei den bisher behandelten Patienten ohne Therapie-assoziierte Mortalität. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass die Konditionierung mit Busulfan insbesondere das erhöhte Risiko einer Venocclusive Disease beinhaltet.

Trotz der beeindruckenden Daten bleiben zahlreiche Fragen offen:

- Wie lange funktionieren die gentransfuzierten Zellen?
- Gibt es Langzeitnebenwirkungen durch die Stammzellmanipulation?
- Hat dieser Ansatz in Kombination mit myeloablativer Therapie langfristig das günstigste Nutzen-/Risikoverhältnis?
- Ist die Gentherapie dem bisherigen Standard der kurativen, allogenen Stammzelltransplantation überlegen oder mindestens gleichwertig?
- Welche biologisch charakterisierte Patientengruppe hat den größten Nutzen?
- Welcher Anteil der Patienten benötigt auch nach der Gentherapie noch eine aufwändige Eisenelektrolyttherapie oder andere spezifische Gesundheitsleistungen? Hintergrund

dieser Frage sind weiter bestehende Komplikationen der Eisenüberladung oder eine unvollständige Korrektur der alpha/non-alpha Globinketten-Imbalance bei Transformation einer vorbestehenden Thalassaemia major in eine Thalassaemia intermedia. Diese Patienten sind ohne Transfusionsbedarf, haben jedoch eine gesteigerte Eisenresorption.

Die Therapie von Patienten mit transfusionsbedürftiger Thalassämie mit Betibeglogene Autotemcel ist ein Durchbruch. Derzeit ist sie eine Option bei Patienten, für die kein HLA-kompatibler, verwandter Stammzellspender zur Verfügung steht. Die geringe Zahl behandelter Patienten und die fehlenden Langzeitdaten lassen eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht zu.

Alle Behandlungen sollen in qualitätsgesicherten, prospektiv angelegten Registern dokumentiert werden. Register sollen international vernetzt sein und einen Vergleich mit Daten aus krankheitsbezogenen, klinischen Registern ermöglichen.

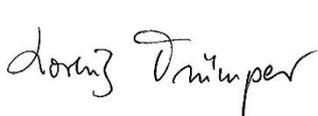
6. Literatur

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

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Holger Cario (Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinder-Hämatologie, -Onkologie & -Hämostaseologie, Ulm), Dr. Anette Hoferer (Robert-Bosch-Krankenhaus, Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Stuttgart), Dr. Andrea Jarisch (Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt Stammzelltransplantation und Immunologie, Frankfurt) und Prof. Dr. Andreas Kulozik (Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumologie, Heidelberg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

Für die GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Prof. Dr. Martin Schrappe
Vorsitzender