

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

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin  
Tel.: 030 27876089- 0  
Fax: 030 27876089-18  
info@dgho.de

23. November 2020

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

**Luspatercept  
( $\beta$  Thalassämie)**

**veröffentlicht am 2. November 2020**

**Vorgangsnummer 2020-08-01-D-560**

**IQWiG Bericht Nr. 985**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Luspatercept (Reblozyl®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Transfusionslast
      4. 3. 2. 2. Lebensqualität
      4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
5. Bericht des G-BA
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

---

Geschäftsführender Vorsitzender  
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender  
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

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

Mitglied im Vorstand  
PD Dr. med. Ingo Tamm

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Luspatercept (Reblozyl®) ist das zweite Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der Therapie der  $\beta$ -Thalassämie. Luspatercept ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund einer  $\beta$ -Thalassämie. Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status den Bericht selbst erstellt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Luspatercept**

Subgruppe	ZVT	pU		G-BA	
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
keine	-	beträchtlich	Hinweis	-	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Standard in der Therapie der transfusionspflichtigen Anämie bei Patienten mit oder  $\beta$ -Thalassämien ist die regelmäßige Gabe von Erythrozytenkonzentraten.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Luspatercept ist BELIEVE, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Patienten wurden 2:1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert.
- Luspatercept führte bei etwa zwei Drittel der Patienten zur Reduktion der Transfusionslast um  $\geq 33\%$ .
- Die Lebensqualität wurde durch Luspatercept nicht verbessert.
- Die Rate des Auftretens schwerer Nebenwirkungen lag unter Luspatercept signifikant höher als im Placebo-Arm. Häufiger unter Luspatercept auftretende Nebenwirkungen sind u. a. Rückenschmerzen, Übelkeit und Schwindel.

Luspatercept führt zu einer beeindruckenden Reduktion der Transfusionslast. Wir halten das für einen patientenrelevanten und – angesichts der begrenzten Resource der Erythrozytenkonzentrate – für einen gesellschaftsrelevanten Endpunkt.

## 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  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Thalassämien bezeichnet. In Deutschland und Mitteleuropa sind vor allem die  $\beta$ -Thalassämien von Bedeutung und klinischer Relevanz [1, 2].

Die  $\beta$ -Thalassämien gehören weltweit zu den häufigsten monogenetischen hereditären Erkrankungen. Zu den Ländern mit einer hohen Prävalenz der  $\beta$ -Thalassämien gehören die Mittelmeerländer (v.a. Italien, Griechenland, Türkei, Albanien), die Staaten des Nahen und Mittleren Ostens (z. B. Iran, Irak, Afghanistan), des indischen Subkontinents, Südostasiens und Afrikas [3]. Dort liegt die Prävalenz von Anlageträgern zwischen 5 und 30%, mit regionalen Schwankungen auch innerhalb der jeweiligen Staaten. In Mitteleuropa ist die Zahl von Patienten und Anlageträgern in den letzten Jahrzehnten durch Migration erheblich gestiegen. Das zeigt u. a. eine große retrospektive Analyse von Labordaten des Ulmer

Hämoglobin-Labors, nach denen im Jahr 2010 bereits mehr als 400.000 Träger einer Hämoglobinopathie in Deutschland lebten [4, 5]. Zuverlässige Zahlen zur Prävalenz der behandlungsbedürftigen, transfusionsbedürftigen  $\beta$ -Thalassämie liegen in Deutschland jedoch nicht vor.

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

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

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

$\beta^0$ -Thalassämie Mutationen (*HBB*-Gen ist inaktiviert).

Der Mangel an  $\beta$ -Globinketten führt zur Hämoglobinbildungsstörung mit hypochromer Anämie, vor allem aber zu einem  $\alpha$ -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]:

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

Träger einer  $\beta$ -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.

### 3. Stand des Wissens

Die allogene Transplantation mit hämatopoetischen Stammzellen (SZT) eines HLA-identischen Familien- oder Fremdspenders ist derzeit die einzige allgemeine, kurative Therapie bei Patienten mit  $\beta$ -Thalassaemia major [1, 2, 7]. Die Mehrzahl der Patienten wird im Kindesalter transplantiert.

Eine neue Option für einen Teil der Patienten mit  $\beta$ -Thalassämia major (Patienten mit  $\beta^+$ -Thalassämie) ist die kausale Behandlung durch additive Gentherapie unter Verwendung selbst-inaktivierender Lentiviren [8, 9]. Das erste zugelassene Präparat ist Betibeglogene Autotemcel (Zynteglo®).

Bei der Mehrzahl vor allem der erwachsenen Patienten mit  $\beta$ -Thalassämia major oder intermedia steht die Behandlung der Anämie im Vordergrund. Ziel ist die Behebung der Anämie und ihrer Folgen sowie die Unterdrückung der eigenen ineffektiven Erythropoese. Bei Patienten mit Thalassaemia major beginnt die Transfusionstherapie im Säuglingsalter, bei Patienten mit Thalassaemia intermedia in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf.

Indikationen für den Beginn der Transfusionsbehandlung bei Thalassaemia major sind

- wiederholtes Absinken des Hämoglobinwert <8 g/dl
- Hämoglobinwert >8 g/dl und Anämie-Symptome und / oder weitere Manifestationen, z. B. Ge-  
deihstörung, ossäre Veränderungen, ausgeprägte Hepatosplenomegalie

Ziele der regelmäßigen Transfusionstherapie sind

- Basis-Hämoglobinwert 9,5-10 g/dl (bei kardialen Problemen mind. 10 g/dl)
- posttransfusioneller Hämoglobinwert 13 - 13,5 g/dl (bei 3-wöchigem Transfusionsintervall)

Eine kritische Langzeitkomplikation von transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämia major oder intermedia ist die sekundäre Hämochromatose. Daher ist bei Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie regelhaft eine Eisenelimination mittels Chelattherapie zusätzlich zur Transfusionsbehandlung erforderlich.

Eine kritische Langzeitkomplikation von transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämia major oder intermedia ist die sekundäre Hämochromatose. Bei diesen Patienten ist regelhaft eine Eisenelimination mittels Chelattherapie erforderlich.

Ein Pathomechanismus in Knochenmarkszellen bei der  $\beta$ -Thalassämie ist die gesteigerte Aktivierung des SMAD2-SMAD3-Signalübertragungswegs. Luspatercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das selektiv an Liganden der Transforming Growth Factor beta - (TGF beta)-Superfamilie bindet und dadurch SMAD2-SMAD3-Signalübertragungswegs hemmt. Diese Hemmung fördert die Differenzierung erythroider Vorläuferzellen und steigert den Hämoglobingehalt im peripheren Blut. Damit bietet Luspatercept eine neue Option zur Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie. Luspatercept besteht aus der modifizierten extrazellulären Domäne des humanen Aktivinrezeptors Typ IIB, gekoppelt an die humane IgG1 Fc Domäne.

Daten randomisierter Studien zu Luspatercept sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Luspatercept bei  $\beta$ -Thalassämie**

Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Thera- pie	N <sup>1</sup>	Transfusionslast <sup>2</sup>		ÜL <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )
					≤33%	≤50%	
Cappellini, 2020 [10]	$\beta$ -Thalassämie transfusions- abhängig	Placebo	Luspatercept	336	24,1 vs 67,9 <sup>5</sup> 6,45 <sup>6</sup> p < 0,001	6,3 vs 36,6 8,61 <sup>6</sup> p < 0,001	n.e. vs n.e. <sup>7</sup>  n. s. <sup>9</sup>

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> Transfusionsfreiheit – Rate von Patienten mit Reduktion der Transfusionslast, in %; <sup>3</sup> ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; <sup>4</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>5</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>6</sup> Odds Ratio für Neue Therapie; <sup>7</sup> n. e. – Median nicht erreicht; <sup>8</sup> n. s. – nicht signifikant;

Auf der Basis dieser Daten wurde Luspatercept von der FDA im April 2020, von der EMA im Juni 2020 zugelassen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Luspatercept

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Da es für diese Patienten keine Standardtherapie außer den regelmäßigen Transfusionen gibt, ist Placebo als Vergleich sinnvoll.

## 4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist BELIEVE, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Studie begann im Mai 2016. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. In die Studie wurden 336  $\beta$ -Thalassämie-Patienten mit transfusionspflichtiger Anämie aufgenommen. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Luspatercept-Arms.

Die Daten des Dossiers basieren auf Datenschnitten vom 11. Mai 2018, 7. Januar 2019 und 1. Juli 2019. Die Daten dieser Phase-III-Studie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].

## 4. 3. Endpunkte

### 4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben

Die Gesamtüberlebenszeit ist kein sinnvoller Studienendpunkt bei diesen Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie. Auch transfusionsabhängige Patienten können bei guter Compliance und konsequenter Therapie mit Eisenchelatoren das hohe Erwachsenenalter erreichen.

Das mediane Alter der Studienpatienten lag bei 30 Jahren. Die Transfusionsabhängigkeit bestand im Median seit dem 2. Lebensjahr.

Im Lauf der Studie starben 3 der 336 Studienpatienten.

### 4. 3. 2. Morbidität

#### 4. 3. 2. 1. Transfusionslast

Die Reduktion der EK-Transfusionslast um  $\geq 33\%$  über 12 Wochen war primärer Endpunkt von BELIEVE. Er wurde im Luspatercept-Arm über bei 67,9% der Patienten erreicht, über 24 Wochen bei 37,5%. Die Raten im Placebo-Arm lagen bei 24,1 bzw. 2,7%.

Eine Reduktion der EK-Transfusionslast um  $\geq 50\%$  über 12 Wochen wurde 36,6% der Patienten unter Luspatercept erreicht.

#### 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-reported outcome (PRO)

Daten zur Lebensqualität und zum PRO wurden mittels der validierten Fragebogen SF-36 und TranQoL erhoben. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

#### 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad  $\geq 3$  lag mit **29,1 vs 15,6%** unter Luspatercept signifikant höher als im Placebo-Arm. Die Daten im Dossier des pU liegen etwas niedriger als in der Primärpublikation (**29,1 vs 15,6%**) [10]. Nebenwirkungen aller Schweregrade, die im Luspatercept häufiger als im Placebo-Arm auftraten, waren Rückenschmerzen (27%), Übelkeit (9%), Schwindel (11%) und Hyperurikämie (7%). Die Rate von Therapieabbrüchen war im Luspatercept-Arm höher als in der Kontrolle (**5,4 vs 0,9%**).

## 5. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist detailliert. Der Bericht enthält keinen Vorschlag zur Quantifizierung des Zusatznutzens. Es wird diskutiert, ob die Reduktion der Transfusionshäufigkeit ein patientenrelevanter Endpunkt ist.

## 6. Ausmaß des Zusatznutzens

Bei  $\beta$ -Thalassämie-Patienten mit transfusionspflichtiger Anämie besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Im Vordergrund bei diesen Patienten stehen die Symptome der Blutarmut mit Einschränkung der Lebensqualität, die Belastungen durch die regelmäßig erforderlichen Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten und die Eisenüberladung im Vordergrund. Letztere macht bei allen Patienten eine Behandlung mit Eisenchelatoren erforderlich. Auch diese Behandlung ist mit belastenden Nebenwirkungen assoziiert.

Luspatercept ist ein intelligentes Therapiekonzept. Das Fusionsprotein bindet Liganden der TGF beta-Superfamilie und hemmt dadurch die pathologische Aktivierung des SMAD2/SMAD3-Signalübertragungswegs. Dadurch wird eine Ausreifung der gestörten Erythropoese erreicht. Ein ähnlicher Effekt ist auch bei Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen zu beobachten.

Der klinische Effekt von Luspatercept bei  $\beta$ -Thalassämie-Patienten mit Reduktion der Transfusionslast ist eindeutig. Der Anteil von Patienten mit kontinuierlichem Ansprechen im angestrebten Ausmaß sinkt allerdings bei Betrachtung längerer Behandlungsintervalle. Bei einem Teil dieser Patienten werden längere Phasen mit stark reduzierter Transfusionslast von solchen mit geringerer Reduktion unterbrochen. Eine regelmäßige Überprüfung der anhaltenden Reduktion der Transfusionslast im Vergleich zur Situation vor Therapiebeginn ist daher im Verlauf der Behandlung mit Luspatercept zu empfehlen. Im für diese Fragestellung relativ kurzen Studienzeitraum wurde die Lebensqualität der Patienten durch die Reduktion der Transfusionsfrequenz nicht messbar verbessert. Inwiefern sich dies bei Betrachtung längerer Zeiträume anders darstellt, kann auf der Basis der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden.

Der G-BA wirft in seinem Bericht die kritische Frage auf, ob eine Reduktion der Transfusionslast und/oder eine zeitlich begrenzte Transfusionsfreiheit patientenrelevante Endpunkt sind. Er begründet das mit § 2 Satz 3 AM-NutzenV, wonach 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 Verbesserung der Lebensqualität“ ist. Patientenrelevant wäre aus Sicht des gBA: „Eine langfristige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da dadurch das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel der Vermeidung der Anämie erreicht werden kann.“ Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA die Reduktion der Transfusionslast nicht als patienten-relevanten Endpunkt an.

Das wird dem Charakter der Erkrankung nicht gerecht. Die Transfusionsbehandlung bei Thalassämie muss von der bei anderen Anämien differenziert betrachtet werden. Dies liegt u.a. im Therapieziel der Transfusionstherapie begründet, die nicht nur Symptome einer ausgeprägten Anämie verhindern, sondern zugleich die körpereigene ineffektive Erythropoese unterdrücken soll, da letztere zu Thalassämie-typischen Langzeitfolgen (Knochenveränderungen und -schmerzen, extramedulläre Blutbildungsherde) führen würde. Daher sind Transfusionen zur Behandlung von Patienten mit transfusionsabhängiger Thalassämie bereits bei höheren Basis-Hb-Werten notwendig als bei anderen Anämien und nicht die Behebung von Anämiesymptomen an sich steht im Vordergrund.

Die Bedeutung der Reduktion der Transfusionslast bei Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie im Zusammenhang mit der damit verbundenen besseren Kontrolle der Eisenbeladung des Organismus ist u.a. im Zusammenhang mit der in der Vergangenheit häufig zu diesem Zwecke vorgenommenen Splenektomie verdeutlicht worden [11]. Mit diesem mit erheblichen potentiellen Folgerisiken verbundenen operativen Eingriff wurde eine Reduktion der Transfusionslast um maximal 20-30 % erreicht.



Ziel der Behandlung mit Luspatercept ist letztlich die Aufrechterhaltung eines ausreichenden Basis-Hämoglobin-Gehaltes (= „Hämoglobin-Grenzwert hinsichtlich der Indikationsstellung für eine erneute EK-Transfusion“) zur Behebung einer schweren Anämie und zur Unterdrückung der patienteneigenen ineffektiven Erythropoese bei gleichzeitiger Minimierung der Notwendigkeit für Erythrozyten-Transfusionen, um so das Risiko sowohl Anämie-bedingter vor allem aber auch transfusionsbedingter schwerwiegender Folgekomplikationen, insbesondere die Eisenüberladung und ihre Folgeschäden betreffend, zu reduzieren.

Die in den Endpunkten zur Reduktion der Transfusionslast sowie zu Transfusions-freien Intervallen gespiegelte Wirksamkeit von Luspatercept erfüllt damit neben der prinzipiellen Wirksamkeit in Bezug auf die o.g. Kernziele der medikamentösen Therapie der beta-Thalassämie vor allem auch das in § 2 Satz 3 AM-NutzenV enthaltene Kriterium der Reduktion von Nebenwirkungen der Vergleichstherapie, i.e. der ausschließlichen regelmäßigen Transfusionstherapie.

Neben diesen in der dem Prozess zugrundeliegenden Studie erfassten Parameter bedeutet die Reduktion der Transfusionslast bis hin zur temporären Transfusionsfreiheit für die Patienten und medizinischen Einrichtungen Zeitersparnis. Für Patienten kann das über die reine, zur Transfusionsbehandlung notwendige Zeit auch eine erhebliche zeitliche und anderweitige Ersparnis bezüglich der Anfahrt zum Behandlungsort bedeuten.

Darüber hinaus bedeutet die Reduktion der Transfusionslast bis hin zur temporären Transfusionsfreiheit entsprechende Einsparungen für die Kostenträger, vor allem aber führt sie für die Gesellschaft zu einer Einsparung von Erythrozyten-Konzentraten. Das ist sicher gegenwärtig ein höchst relevanter Punkt angesichts der zunehmenden Knappheit von Blutprodukten in Zeiten der Pandemie.

## 7. 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
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
6. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of beta thalassaemia intermedia. Br J Haematol 152:512-523, 2011. PMID:21250971
7. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U et al.: Hemopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassaemia: 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
8. 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
9. Schneiderman J, Thompson AA, Walter MC et al.: Interim results from the phase 3 HGB-207 (Northstar-2) and HGB-212 (Northstar-3) studies of betibeglogene

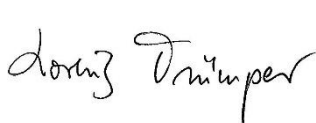
autotemcel gene therapy (LentiGlobin) for the treatment of transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. Transplantation and Cellular Therapy (TCT) February 2020, Abstract 118

10. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT et al.: A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. N Engl J Med 382:1219-1231, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1910182](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910182)

*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) und Dr. Anette Hoferer (Robert-Bosch-Krankenhaus, Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Stuttgart) 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