

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34<sup>+</sup>-Zellen angereicherte Population, die mit einem für das  $\beta^{\text{A-T87Q}}$ -Globin-Gen kodierenden lentiviralen Vektor (LVV) transduzierte hämatopoetische Stammzellen (HSZ) enthält (Zynteglo™)*

**bluebird bio (Germany) GmbH**

### **Modul 3 A**

*Behandlung von Patienten im Alter ab zwölf Jahren mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie (TDT), die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geeignet sind, für die aber kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht*

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung**

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite    |
|--|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>4</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>5</b> |
| <b>3 Modul 3 - allgemeine Informationen</b> .....  | <b>8</b> |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....  | 9        |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 10       |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 10       |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....  | 11       |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....   | 11       |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....   | 12       |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....  | 12       |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....   | 20       |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....  | 22       |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....  | 33       |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen.....   | 37       |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....  | 38       |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....   | 39       |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....   | 43       |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....  | 43       |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die<br>zweckmäßige Vergleichstherapie.....  | 45       |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie.....   | 47       |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....  | 48       |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....   | 60       |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....  | 63       |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....  | 66       |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....   | 67       |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....   | 69       |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....  | 69       |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....  | 75       |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz<br>des Arzneimittels.....  | 76       |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....  | 80       |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....   | 84       |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....  | 84       |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....   | 85       |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen<br>Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b<br>Satz 5 SGB V..... | 86       |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....   | 88       |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Morbidität von Patienten mit transfusionsabhängiger $\beta$ -Thalassämie.....   | 14           |
| Tabelle 3-2: Hochrechnung der 1-Jahres-Prävalenz der $\beta$ -Thalassämie in Deutschland im Jahr 2017 .....  | 25           |
| Tabelle 3-3: Hochrechnung der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz der $\beta$ -Thalassämie in Deutschland 2017 .....   | 26           |
| Tabelle 3-4: Hochrechnung der 1-Jahres-Inzidenz der $\beta$ -Thalassämie in Deutschland im Jahr 2017 .....   | 27           |
| Tabelle 3-5: Hochrechnung der alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenz der $\beta$ -Thalassämie in Deutschland 2017 .....  | 29           |
| Tabelle 3-6: Entwicklung der Bevölkerungszahl in Deutschland.....  | 31           |
| Tabelle 3-7: Entwicklung und 5-Jahresprognose für die Prävalenz der $\beta$ -Thalassämie in der deutschen Bevölkerung .....  | 31           |
| Tabelle 3-8: 5-Jahresprognose für die Inzidenz der $\beta$ -Thalassämie in der deutschen Bevölkerung .....   | 32           |
| Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....  | 33           |
| Tabelle 3-10: Herleitung der Zielpopulation von Zynteglo™ .....  | 36           |
| Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....   | 38           |
| Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....  | 44           |
| Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....  | 45           |
| Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....  | 46           |
| Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 47           |
| Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                     | 49           |
| Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit - ambulante Behandlung.....  | 53           |
| Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)..... | 58           |
| Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....  | 61           |
| Tabelle 3-20: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP .....   | 80           |

Tabelle 3-21: Laufende und geplante Studien des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung... 83

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 86

## Abbildungsverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 3-1: Herleitung der Zielpopulation von Zynteglo™ ..... | 34           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| $\alpha$         | Alpha  |
| ATC              | Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch  |
| AUC              | Area Under the Curve   |
| $\beta$          | Beta   |
| bzw.             | Beziehungsweise  |
| °C               | Grad Celsius   |
| ca.              | Circa  |
| DDD              | Defined Daily Dose   |
| DGHO             | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie                   |
| d. h.            | Das heißt  |
| dl               | Deziliter  |
| DRG              | Disease Related Group  |
| etc.             | Et cetera  |
| engl.            | Englisch   |
| EBM              | Einheitlicher Bewertungsmaßstab  |
| EG               | Europäische Gemeinschaft   |
| EMA              | Europäischen Arzneimittel-Agentur  |
| EPAR             | European Public Assessment Report  |
| EU               | Europäische Union  |
| evtl.            | Eventuell  |
| fl               | Femtoliter   |
| g                | Gramm  |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| G-CSF            | Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) |
| ggf.             | Gegebenenfalls   |
| Gamma-GT         | Gamma-Glutamyl-Transferase   |
| GKV              | Gesetzliche Krankenversicherung  |
| GPT              | Glutamat-Pyruvat-Transaminase  |
| GOT              | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase   |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| GvHD             | Abstoßungsreaktionen zwischen Spender und Empfänger (Graft-versus-Host Disease)  |
| HAP              | Herstellerabgabepreis  |
| Hb               | Hämoglobin   |
| HbA              | Adultes Hämoglobin   |
| HbF              | Fetales Hämoglobin   |
| HBB              | $\beta$ -Globin  |
| HBV              | Hepatitis B Virus  |
| HCV              | Hepatitis C Virus  |
| HIV              | Humanes Immundefizienz Virus   |
| HLA              | Humanes Leukozyten-Antigen   |
| HSZ              | Hämatopoetische Stammzellen  |
| HSZT             | Hämatopoetische Stammzelltransplantation   |
| HTLV             | Humanes T-lymphotropes Virus   |
| ICD-10-GM        | Internationale statistische Klassifikation der Krankheit und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation |
| IE               | Internationale Einheiten   |
| InGef            | Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH  |
| IU               | International Unit   |
| Kg               | Kilogramm  |
| KI               | Konfidenzintervall   |
| LVV              | Lentiviraler Vektor  |
| m <sup>2</sup>   | Quadratmeter   |
| MCH              | Durchschnittlicher Hämoglobingehalt eines einzelnen Erythrozyten (Mean Cellular Haemoglobin)                                     |
| MCV              | Mittleres Erythrozytenvolumen (Mean Cell Volume)   |
| Min.             | Minuten  |
| Mind.            | Mindestens   |
| Mio.             | Millionen  |
| ml               | Milliliter   |
| MRT              | Magnetresonanztomographie  |
| ms               | Millisekunde   |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| µg               | Mikrogramm  |
| µM               | Mikromolar  |
| n.a.             | Nicht analysierbar  |
| NUB              | Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode  |
| OD               | Arzneimittel für die Behandlung seltener Krankheiten (Orphan Drug)                      |
| OPS              | Operation- und Prozedurenschlüssel  |
| PBPC             | Peripheral blood progenitor cells   |
| PBSC             | Peripheral blood stem cells   |
| pg               | Pikogramm   |
| pRBC             | Packed red blood cells  |
| PRIME            | PRiority Medicines Programm   |
| RMP              | Risk Management Plan  |
| PZN              | Pharmazentralnummer   |
| Ref.             | Referenz  |
| SGB              | Sozialgesetzbuch  |
| SmPC             | Summary of Product Characteristics  |
| TDT              | Transfusionsabhängige $\beta$ -Thalassämie (transfusion dependent $\beta$ -thalassemia) |
| TM               | Trademark   |
| TNC              | Total Nucleated Cells   |
| UE               | Unerwünschte Ereignisse   |
| vCJK             | Creutzfeldt-Jakob-Krankheit   |
| VOD              | Lebervenen-Verschlusskrankheit (veno-occlusive disease)                                 |
| z. B.            | Zum Beispiel  |

### 3 Modul 3 - allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Bei Zynteglo™ handelt es sich um eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34<sup>+</sup>-Zellen angereicherte Population, die mit einem für das  $\beta^{\text{A-T87Q}}$ -Globin-Gen kodierenden lentiviralen Vektor (LVV) transduzierte hämatopoetische Stammzellen (HSZ) enthält (1).

Zynteglo™ ist gemäß Fachinformation indiziert zur Behandlung von Patienten im Alter ab zwölf Jahren mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie (TDT), die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geeignet sind, für die aber kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht (1).

Als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen von Zynteglo™ nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt (2, 3). Eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wird nicht bestimmt, da die Bewertung *per definitionem* auf der Zulassungsstudie beruht.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Nicht zutreffend.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Informationen zum Anwendungsgebiet von Zynteglo™ wurden der aktuellen Fachinformation entnommen (1).

Die Informationen zum Orphan Drug-Status von Zynteglo™ wurden der Public Summary of opinion on orphan designation sowie dem Orphan Maintenance Assessment Report entnommen (2, 3).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. bluebird bio (Netherlands) B.V. Fachinformation: Zynteglo 1,2–20 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion. 2019.
2. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Autologous CD34<sup>+</sup> haematopoietic stem cells transduced with lentiviral vector encoding the human beta<sup>A-T87Q</sup>-globin gene for treatment of betathalassaemia intermedia and major. 2015.
3. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. Zynteglo. 2019.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Hintergrund und Pathogenese der $\beta$ -Thalassämie

Thalassämien gehören zu der Krankheitsgruppe der Hämoglobinopathien, die durch eine genetisch bedingte Störung der Bildung von Hämoglobin (Hb) charakterisiert ist. Hb ist ein eisenhaltiger Proteinkomplex, der in den Erythrozyten-Vorläuferzellen (Retikulozyten) gebildet wird und den Sauerstofftransport im Blut ermöglicht (1, 2). Der Proteinkomplex besteht insgesamt aus vier Untereinheiten, die jeweils aus einem Proteinanteil (den Globinketten) und einem sauerstoffbindenden Häm-Molekül zusammengesetzt sind. Das adulte Hb (HbA) wird aus zwei alpha ( $\alpha$ )- und zwei beta ( $\beta$ )-Globinketten gebildet, so dass je nach der von der Erkrankung betroffenen Globinkette zwischen einer  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Thalassämie unterschieden werden kann (3). Der Name Thalassämie leitet sich von dem griechischen Wort für Meer (Thalassa) ab und ist auf das verstärkte Vorkommen der Erkrankungen in der Mittelmeerregion zurückzuführen (aus diesem Grund sind Thalassämien auch unter dem Namen „Mittelmeeranämien“ bekannt). Zu den Ländern mit einer besonders hohen Prävalenz des  $\beta$ -Thalassämie-Trägerstatus zwischen 5 % und 30 % zählen vor allem Italien, Griechenland, Albanien und die Türkei sowie Staaten des Nahen und Mittleren Ostens, Indiens, Südostasiens und Afrikas (2). Infolge der starken Migrationsbewegungen der letzten Jahrzehnte ist die  $\beta$ -Thalassämie heutzutage allerdings weltweit vorzufinden (4).

Bei der  $\beta$ -Thalassämie handelt es sich um eine vererbte Erkrankung, deren Ursache auf Mutationen innerhalb des  $\beta$ -Globin (HBB)-Gens zurückzuführen ist, wodurch es zu einer beeinträchtigten Bildung der  $\beta$ -Globinkette des Hämoglobins kommt. Bisher sind mehr als 260 unterschiedliche Mutationen des HBB-Gens bekannt, die zu einer heterozygoten oder homozygoten Ausprägung der  $\beta$ -Thalassämie führen können (1). Des Weiteren unterscheidet man bei der  $\beta$ -Thalassämie zwischen Mutationen, die entweder zu einer teilweisen oder zu einer vollständig gestörten Bildung der  $\beta$ -Globinkette führen, anhand der Bezeichnungen ‚beta plus‘ ( $\beta^+$ ) und ‚beta null‘ ( $\beta^0$ ), sowie zwischen Mutationen, die zu einer verbleibenden Restaktivität des HBB-Gens von  $\geq 10\%$  ( $\beta^{++}$ ) und  $< 10\%$  ( $\beta^+$ ) führen. Basierend darauf ergibt sich z. B. für die homozygote Form der  $\beta$ -Thalassämie-Erkrankung mit einer vollständig abwesenden Bildung der  $\beta$ -Globinkette von beiden Genkopien die Bezeichnung des  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyps.

Bei der  $\beta$ -Thalassämie kommt es aufgrund der beeinträchtigten Bildung der  $\beta$ -Globinkette in den Retikulozyten zu einer Ansammlung der freien  $\alpha$ -Globinketten, wodurch ein verfrühter Abbau der Retikulozyten im Knochenmark (Hämolyse) und schließlich die Ausbildung einer hämolytischen Anämie resultiert. Dieser Prozess wird insgesamt als ineffektive Erythropoese bezeichnet und gilt als charakteristisches Merkmal der  $\beta$ -Thalassämie (5). Je nach den Auswirkungen des zugrundeliegenden Genotyps bzw. der verbleibenden Restaktivität des HBB-Gens sowie weiterer Einflussfaktoren (wie z. B. einer zusätzlichen  $\alpha$ -Thalassämie-Erkrankung), ergibt sich eine sehr vielfältige klinische Symptomatik der  $\beta$ -Thalassämie. Zur Unterscheidung des Schweregrades der Erkrankung werden die Patienten traditionell in drei Grundtypen eingeteilt: die in der Regel klinisch asymptomatische oder gering symptomatische  $\beta$ -Thalassämie minor (Trägerstatus), die schwer symptomatische  $\beta$ -Thalassämie major sowie die genetisch und klinisch uneinheitliche Gruppe der  $\beta$ -Thalassämie intermedia (1, 2). In den letzten Jahren hat sich eine neue Kategorisierung für Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie etabliert, welche die Schwere der Erkrankung basierend auf der Abhängigkeit der Patienten von einer Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten bewertet und somit zwischen einer transfusionsabhängigen und einer nicht-transfusionsabhängigen Ausprägung der Erkrankung unterscheidet (5, 6). Patienten mit einer transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie (TDT) sind durch die Abhängigkeit von regelmäßigen und lebenslangen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten mit Beginn vor dem zweiten Lebensjahr charakterisiert und können ohne die Transfusionstherapie nicht überleben. Im Gegensatz dazu sind Patienten mit einer nicht-transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie zum Überleben nicht auf regelmäßige Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten angewiesen, sondern werden nur gelegentlich oder für einen begrenzten Zeitraum (z. B. während Wachstums- und Entwicklungsphasen, Schwangerschaft oder chirurgischen Eingriffen) mit einer Transfusionstherapie behandelt (6-8).

### **Symptomatik der $\beta$ -Thalassämie**

Grundsätzlich leiden  $\beta$ -Thalassämie-Patienten aufgrund der beeinträchtigten Bildung der  $\beta$ -Globinkette des Hämoglobins und der damit einhergehenden ineffektiven Erythropoese an den Folgen einer hämolytischen Anämie (1). Der Organismus der Patienten reagiert mit einer gesteigerten Blutbildung innerhalb und außerhalb des Knochenmarks (extramedulläre Hämatopoese) auf die Anämie, um so den Mangel an funktionsfähigen Erythrozyten auszugleichen. Allerdings führt die gesteigerte Blutbildung zu einer krankhaften Ausbreitung des Knochenmarks (erythroide Hyperplasie), wodurch es zu schwachen und brüchigen Knochen (Osteopenie-Osteoporose Syndrom) und skelettalen Veränderungen kommt (9). Als weitere Reaktion des Organismus auf die vorherrschende Anämie kommt es zu einer erhöhten Aufnahme von Eisen aus der Nahrung (10). Langfristig resultiert aus der gesteigerten Eisenaufnahme des Körpers eine Anhäufung von Eisen in zahlreichen Organen (sekundäre Hämochromatose), die durch die wiederholten Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten im Verlauf der Therapie zusätzlich verstärkt wird und regelhaft zu schweren bis schwerwiegenden Komplikationen führt (2, 10). Basierend auf den verschiedenen Genotypen sowie weiterer Einflussfaktoren ergibt sich eine sehr vielfältige klinische Symptomatik der  $\beta$ -Thalassämie.

Die transfusionsabhängige Ausprägung der  $\beta$ -Thalassämie führt unbehandelt bereits im Verlauf des ersten Lebensjahres zu der Ausbildung einer sehr schweren Anämie mit Symptomen wie

Blässe, Gelbfärbung der Haut (Ikterus), Gedeihstörungen und Vergrößerung von Leber und Milz (Hepatosplenomegalie) (2, 10). Patienten mit TDT sind auf eine regelmäßige und lebenslange Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten angewiesen und versterben unbehandelt bereits in der frühen Kindheit. Im Falle unzureichender Therapiemaßnahmen leiden die Patienten zusätzlich an häufigen Infektionen, Wachstumsstörungen und Knochen- deformierungen, die unter anderem zu einer charakteristischen vorgewölbten Stirn mit vorstehendem Oberkiefer sowie Jochbein führen können (sogenannte Facies thalassaemica) (2). Neben den Auswirkungen der erythroiden Hyperplasie kommt es aufgrund der zunehmenden Eisenüberladung des Organismus unter anderem zu Störungen des Wachstums und der Geschlechtsreife sowie zu einer Beeinträchtigung des Herzens (Herzmuskelschwäche und Herzrhythmusstörungen), der Leber (Leberfunktionsstörungen) und der endokrinen Drüsen (Insuffizienz der Nebenschilddrüse, Schilddrüse, Hirnanhangs- und Bauchspeicheldrüse) (2, 10). Zu den weiteren Komplikationen im Krankheitsverlauf bei unzureichender Therapie gehören Lungenhochdruck sowie Thrombosen und Embolien. Grundsätzlich stellen kardiale Komplikationen mit einem Anteil von 71 % die häufigste Todesursache von Patienten mit TDT dar (9).

Aufgrund der heutzutage frühzeitig einsetzenden Therapiemaßnahmen und der Verbesserung des medizinischen Versorgungsstandards bei der Behandlung der  $\beta$ -Thalassämie in Deutschland kommt die Gesamtheit der zuvor dargestellten Symptomatik selten vor (2). Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, dass die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten zwar seit den späten sechziger Jahren zur Standardbehandlung der Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie zählt (10), aber die eisenbindenden Medikamente Deferipron, Deferoxamin und Deferasirox, welche von der deutschen Leitlinie zur Behandlung der Eisenüberladung bei  $\beta$ -Thalassämie empfohlen werden (2), erst seit 1999 in Deutschland zugelassen sind (11-13). Aus diesen Gründen leiden ältere  $\beta$ -Thalassämie-Patienten, die noch nicht von den Therapiemaßnahmen zur Eisenelemination profitieren konnten, sowie Patienten, die keinen Zugang zu einer angemessenen medizinischen Versorgung hatten, an deutlich schwereren Komplikationen, insbesondere aufgrund der jahre- oder jahrzehntelang unzureichend behandelten Eisenüberladung der Organe. Des Weiteren ist zu ergänzen, dass die Behandlung von Patienten mit TDT komplex ist und es nur wenige Spezialisten in diesem Fachgebiet gibt.

Tabelle 3-1: Morbidität von Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie

| Krankheitszeichen                             | Ursache   | Symptomatik                           |
|---|---|---------------------------------------|
| <b>Anämie</b>                                 | – Grunderkrankung   | – Schwäche, verminderte Belastbarkeit |
| <b>Wachstums- und Entwicklungsverzögerung</b> | – Hämochromatose<br>– Therapie mit Deferoxamin<br>– Anämie (unbehandelte TDT) | – Minderwuchs<br>– Skelettschäden     |

| <b>Krankheitszeichen</b>   | <b>Ursache</b>  | <b>Symptomatik</b>   |
|--|---|--|
| <b>Sekundäre Hämochromatose</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten</li> <li>– Vermehrte Eisenresorption (unbehandelte TDT)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kardiomyopathie</li> <li>– Herzinsuffizienz</li> <li>– Herzrhythmusstörungen</li> <li>– Endokrine Störungen</li> <li>– Diabetes mellitus</li> <li>– Hypothyreose</li> <li>– Hypogonadismus (Pubertas tarda) und Infertilität</li> <li>– Hypokortizismus</li> <li>– Arthritis, Arthrose</li> </ul> |
| <b>Extramedulläre Hämatopoese</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– ineffektive Erythropoese im Rahmen der Grunderkrankung (vor allem bei unbehandelter TDT)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– paravertebrale Pseudotumore in Thorax und/oder Retroperitoneum mit Gefahr neurologischer Kompressionssymptome</li> <li>– Hepatosplenomegalie</li> </ul>   |
| <b>Osteopenie/Osteoporose</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Endokrinopathien</li> <li>– Knochenmarksexpansion</li> <li>– Hämochromatose</li> <li>– andere</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– progredient ab dem dritten Lebensjahr</li> </ul>  |
| <b>Hyperkoagulabilität</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– aktivierte Thrombozyten</li> <li>– Oxydierung von Globin-Ketten mit Bildung von Hemichromen und sekundären Membranveränderungen</li> <li>– Splenektomie</li> <li>– Komorbidität</li> <li>– andere</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– arterielle und venöse Thromboembolien</li> <li>– pulmonale Hypertonie</li> </ul>  |
| <b>Psychosoziale Belastung</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Umgang mit einer chronischen Krankheit</li> <li>– intensive, häufig schmerzhafte Therapie</li> <li>– hohe Anforderungen an Compliance</li> <li>– Seltenheit der Erkrankung</li> </ul>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Probleme bei der Krankheitsbewältigung für Patienten und Familien bereits im Kindesalter</li> <li>– Verstärkung in Adoleszenz, einhergehend mit Compliance-Problemen</li> <li>– Notwendigkeit systematisch organisierter Transition</li> </ul>  |
| <b>HIV-, HBV-, HCV Infektion</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Transfusionen in den 80er und 90er Jahren</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Krankheitszeichen in Abhängigkeit von Erreger, Viruslast und ggf. Medikation</li> <li>– hohes Risiko für hepatozelluläres Karzinom bei HCV-Infektion und Lebersiderose</li> </ul>   |
| <p>ggf.: Gegebenenfalls; HBV: Hepatitis B Virus; HCV: Hepatitis C Virus; HIV: Humanes Immundefizienz Virus; TDT: Transfusionsabhängige <math>\beta</math>-Thalassämie;<br/> Ref.: modifiziert nach (2)</p> |   |  |

### **Klinische Diagnose der $\beta$ -Thalassämie**

Eine  $\beta$ -Thalassämie wird standardmäßig im Routinelabor mittels rotem Blutbild oder großem Blutbild mit Erythrozyten-Indices und Retikulozyten, einer klinisch-chemischen Untersuchung zum Eisenstatus (Ferritin, evtl. Transferrinsättigung) und zu Hämolyse-Parametern (Bilirubin, Haptoglobin, Laktatdehydrogenase) sowie einer Hämoglobinanalyse (Elektrophorese und/oder Chromatographie-Methoden, Bestimmung von fetalem Hämoglobin (HbF) und HbF-Zellenfärbung) diagnostiziert (2). Laut der Leitlinie „Beta Thalassämie“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) sollten molekulargenetische Untersuchungen bei der Diagnostik des  $\beta$ -Thalassämie-Trägerstatus ( $\beta$ -Thalassämie minor), zur Abschätzung des Schweregrades einer  $\beta$ -Thalassämie major, zur Abgrenzung der  $\beta$ -Thalassämie intermedia sowie zur Pränataldiagnostik und genetischen Beratung veranlasst werden (2).

Zu den charakteristischen Laborparametern einer  $\beta$ -Thalassämie major zählen gemäß DGHO-Leitlinie ein Hb-Wert von  $< 7$  g/dl, ein mittleres Erythrozytenvolumen (Mean Cell Volume, MCV) zwischen 50-60 fl, sowie ein durchschnittlicher Hämoglobingehalt eines einzelnen Erythrozyten (Mean Cellular Haemoglobin, MCH) von  $< 20$  pg. Die  $\beta$ -Thalassämie intermedia wird durch einen Hb-Wert zwischen 8-10 g/dl sowie grundsätzlich erniedrigten MCV- und MCH-Werten beschrieben (2).

### **Therapeutische Optionen zur Behandlung der $\beta$ -Thalassämie im Allgemeinen**

Die Therapie der  $\beta$ -Thalassämie-Patienten besteht grundsätzlich aus der Behandlung der Krankheitssymptome entsprechend ihres klinischen Schweregrades. Bei TDT umfasst die symptomatische Therapie lebenslange regelmäßige Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und eine Behandlung mit eisenbindenden Medikamenten (Chelatbildner) (10). Bei Patienten mit einem geeigneten Spender besteht außerdem die Möglichkeit zu einer allogenen Stammzelltransplantation (10).

Weitere therapeutische Optionen, die sich speziell gegen die eigentliche genetische Ursache der Erkrankung richten, sind bis heute nicht verfügbar.

### **Therapeutische Optionen zur Behandlung der $\beta$ -Thalassämie im Anwendungsgebiet**

#### ***Lebenslange Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten und Chelatbildnern***

Aufgrund des Mangels an Behandlungsoptionen, welche die zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung adressieren, beschränken sich die aktuellen Therapiemöglichkeiten von Patienten mit TDT in erster Linie auf die Behandlung der Krankheitssymptome durch eine Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten und Chelatbildnern.

Die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ist bei Patienten mit TDT bei einem wiederholten Absinken des Hb-Wertes auf unter 8 g/dl indiziert und beginnt in der Regel bereits im Säuglingsalter (14). Dabei sind die Patienten auf regelmäßige und lebenslange Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten angewiesen und versterben unbehandelt bereits in der frühen Kindheit (2, 10). Die notwendige Transfusionsmenge an Erythrozytenkonzentraten sowie das Transfusionsintervall werden für jeden Patienten individuell und unter Berücksichtigung aktueller Leitlinien zur Behandlung der  $\beta$ -Thalassämie bestimmt. In der

DGHO-Leitlinie wird dazu grundsätzlich ein Intervall von drei Wochen mit einer Transfusionsmenge von 15 ml pro Kilogramm Körpergewicht empfohlen (2, 10). Ein Basis-Hb-Wert von 9-10,5 g/dl gilt hierbei als Richtwert für eine weitgehende und permanente Suppression der endogenen Erythropoese (14).

Allerdings ist die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten und begleitenden Chelatbildnern mit Akut- und Spättoxizität verbunden. Aufgrund von Abwehrreaktionen des Immunsystems der Patienten gegen die Spenderzellen können diese auch zu teils schweren bis schwerwiegenden Komplikationen führen. Dazu zählen Fieber, allergische Reaktionen, Lungenerkrankungen sowie Störungen von Organfunktionen bis hin zum Kreislaufschock (10, 15). Zusätzlich dazu besteht insbesondere bei einer langfristigen Transfusionstherapie die Gefahr der Bildung von Antikörpern gegen Proteinstrukturen auf den gespendeten Erythrozyten. Dadurch kommt es zu einer akuten oder verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion, bei der die gespendeten Erythrozyten durch das Immunsystem des Patienten zerstört werden und Komplikationen wie Fieber, Übelkeit, Atemnot und nachfolgende Anämie bis hin zu Nierenversagen auftreten (16, 17).

Des Weiteren können Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten zu einer Übertragung von Infektionskrankheiten wie HIV (Humanes Immundefizienz Virus) oder Hepatitis führen, wobei das Risiko dazu länderspezifisch stark unterschiedlich und in Deutschland äußerst gering ist (10, 18). Nichtsdestotrotz besteht das Risiko einer transfusionsassoziierten Infektion aufgrund der Vielzahl von weiteren bekannten Erregern, die im Rahmen von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten übertragen werden können und zurzeit nicht bei den spezifischen transfusionsmedizinischen Untersuchungen erfasst werden (19). Dazu zählen z. B. das West-Nil-Virus sowie die Erreger von transmissiblen spongiformen Enzephalopathien (Creutzfeldt-Jakob-Krankheit des Menschen, vCJK) (20-22).

Durch eine lebenslange und regelmäßige Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten und der krankheitsbedingten erhöhten Eisenaufnahme aus der Nahrung kommt es bei Patienten mit TDT zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe, die wesentlich zur Morbidität und Mortalität der Patienten beiträgt (2). Aus diesem Grund werden Chelatbildner eingesetzt, welche die Ausscheidung von überschüssigem Eisen aus dem Körper ermöglichen und, in Kombination mit weiteren Organ-bezogenen therapeutischen Maßnahmen, das Risiko von Komplikationen verringern können (10). Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass die Chelattherapie in Abhängigkeit des jeweiligen eisenbindenden Medikaments, der eingesetzten Dosis sowie des Patientenalters zu einer Reihe von Nebenwirkungen führen kann. Dazu zählen unter anderem Kopfschmerzen, Fieber, Seh- und Hörstörungen, Wachstumsverzögerung, Skelettschäden, Magen-Darm-Beschwerden, Hautreaktionen und eine Verminderung der Anzahl an neutrophilen Granulozyten im Blut (Neutropenie). Zu den schweren Nebenwirkungen der Chelattherapie zählen z. B. eine Schädigung der Nieren und des Nervengewebes, Lungenentzündungen sowie schwere Erkrankungen der Leber (2, 23). Deshalb zählen zu den weiteren Therapiezielen bei TDT, die Reduktion der Toxizität durch die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten und Chelatbildnern, eine Verbesserung des Allgemeinbefindens sowie eine normale körperliche Entwicklung der Patienten (10).

Für den Erfolg der Chelattherapie ist jedoch eine konsequente Mitarbeit des Patienten (Compliance), basierend auf einer regelmäßigen und vorschriftsmäßigen Medikamenteneinnahme, entscheidend. Eine gute Compliance ist abhängig von einer umfassenden Aufklärung der Patienten und ihrer Angehörigen über die Notwendigkeit, die Durchführung und die Nebenwirkungen der Behandlung, sowie von der Verträglichkeit und der Art der Anwendung (oral, subkutan oder intravenös) des chelatbildenden Medikamentes.

Die heutige symptomatische Standardtherapie für Patienten mit TDT, bestehend aus lebenslangen und regelmäßigen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer dauerhaften Chelattherapie, hat in den letzten Jahrzehnten zu einem deutlichen Anstieg der Lebenserwartung der Patienten geführt (9, 24, 25). So zeigte eine Analyse von Krankenkassendaten in Großbritannien, dass die Lebenserwartung der Patienten von 17 Jahren im Jahr 1970 auf 37 Jahre im Jahr 1980 angestiegen ist und die durchschnittliche Lebenserwartung im Jahr 2000 bei 80 % der Patienten mehr als 40 Jahre betrug (25). Ergänzend dazu konnte eine Studie aus Italien einen Anstieg des medianen Gesamtüberlebens von 17,1 Jahren in den späten 1970er Jahren auf eine 25-Jahres-Überlebensrate von 92,2 % bei Frauen bzw. 83,5 % bei Männern nachweisen (9). Nichtsdestotrotz ist das Mortalitätsrisiko für Patienten mit TDT im Vergleich zu der allgemeinen Bevölkerung weiterhin signifikant erhöht. Dazu ergab eine historisch prospektive Studie aus Griechenland eine um mehr als 13-fach erhöhte Mortalitätsrate (adjustiert für Geschlecht und Alter zwischen 20 und 40 Jahren) für Patienten mit TDT im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in den Jahren 2002 bis 2008 (26). In Ergänzung dazu berichtet die Datenbank zur Krankenhausstatistik des nationalen Gesundheitsdienstes in Großbritannien und Nordirland (England National Health Service's Hospital Episode Statistics) für einen Zeitraum von zehn Jahren eine Krankenhaussterblichkeit von 4,2 % für Patienten mit TDT. Diese Rate ist im Vergleich zu der berichteten Krankenhaussterblichkeit von 0,8 % für die allgemeine Bevölkerung (adjustiert für Geschlecht und Alter) signifikant erhöht (27).

### ***Therapie mit allogener Stammzelltransplantation***

Die einzige kurative Therapiemöglichkeit der  $\beta$ -Thalassämie ist eine Transplantation mit hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) eines geeigneten Spenders. Für den Erfolg der Stammzelltransplantation und zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen durch das patienteneigene Immunsystem müssen der Stammzellspender und der Empfänger eine sehr hohe Übereinstimmung in den humanen Leukozyten-Antigenen (Human Leukocyte Antigen, HLA) aufweisen, die sich in erster Linie unter Verwandten findet (28). Im europäischen Durchschnitt besitzen nur etwa 25-30 % der Thalassämie-Patienten einen passenden, HLA-kompatiblen, verwandten Spender (29-31).

Stimmen alle zehn HLA-Allele der fünf relevanten HLA-Gene (HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1) überein, spricht man von einem HLA-identen (10/10) Spender (32). Eine Stammzelltransplantation von nicht-verwandten HLA-kompatiblen Spendern kann eine Therapieoption zur langfristigen Verbesserung der Krankheitsprognose sein, ist allerdings mit deutlich erhöhten Risiken im Vergleich zu der Verwendung von Stammzellen eines HLA-kompatiblen, verwandten Spenders verbunden. So zeigte z. B. die Studie von Baronciani et al., 2016, dass die Transplantation von Patienten mit TDT mit hämatopoetischen Stammzellen

eines HLA-kompatiblen, nicht-verwandten Spenders mit einem deutlich schlechteren Zwei-Jahres-Gesamtüberleben von 77 % im Vergleich zu 91 % bei Verfügbarkeit eines HLA-kompatiblen, verwandten Spenders einhergeht (33).

Prinzipiell ist auch eine haploidentische Stammzelltransplantation möglich, bei der genau 50 % der HLA-Merkmale zwischen Spender und Empfänger übereinstimmen (in der Regel dient hierbei ein Elternteil als Spender). Diese Form der Transplantation ist zur Behandlung von  $\beta$ -Thalassämie-Patienten aktuell jedoch noch in der Erforschung und wird bisher nicht empfohlen (2).

In Vorbereitung auf die Stammzelltransplantation durchlaufen die  $\beta$ -Thalassämie-Patienten zunächst eine Chemo- oder Strahlentherapie, um das patienteneigene Knochenmark, in dem die von der Erkrankung betroffenen Erythrozyten gebildet werden, zu zerstören (34). Die bei der anschließenden Transplantation zum Einsatz kommenden hämatopoetischen Stammzellen können sowohl aus dem Knochenmark als auch, nach entsprechender Vorbehandlung, per Apherese aus dem peripheren Blut des gesunden Spenders gewonnen werden (33). Des Weiteren kann auch Nabelschnurblut als Stammzellquelle dienen (33). Bei einer erfolgreichen Transplantation ersetzen die gesunden HSZ des Spenders das zuvor entfernte Knochenmark des Empfängers und sorgen für die Neubildung sämtlicher Blutzellen, einschließlich gesunder Erythrozyten.

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geht bei  $\beta$ -Thalassämie-Patienten im Kindesalter von durchschnittlich sieben Jahren und unter Verwendung eines HLA-identen, verwandten Spenders mit einer krankheitsfreien Überlebensrate von 88 % und einer Gesamtüberlebensrate von 91 % nach fünf Jahren einher und ist in der Regel die Therapie der Wahl (2, 35). Eine retrospektive Analyse der Transplantationsergebnisse bei Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie major, von denen die Mehrheit unter 18 Jahre alt war (91 %) und mit Stammzellen eines HLA-identen, verwandten Spenders behandelt wurde (71 %), beschreibt eine krankheitsfreie Überlebensrate und eine Gesamtüberlebensrate von 88 % bzw. 81 % nach zwei Jahren. Der größte Transplantationserfolg wurde dabei bei Patienten unter 14 Jahren verzeichnet (krankheitsfreie Überlebensrate: 83-93 %, Gesamtüberlebensrate: 90-96 %) (33). Bei erwachsenen Patienten ist die Prognose der allogenen Stammzelltransplantation aufgrund der bereits vorangeschrittenen Organschäden durch die Eisenüberladung mit einer krankheitsfreien Überlebensrate von 67 % und einer transplantationsbezogenen Mortalität von zwischen 20,7 % und 27 % (36, 37) vergleichsweise schlechter (36). Allerdings sprechen die Risiken der Behandlung nicht grundsätzlich gegen eine allogene Stammzelltransplantation (2). Zu den schwerwiegenden Komplikationen im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation zählen in erster Linie die transplantationsbezogene Mortalität, sowie akute und chronische Abstoßungsreaktionen zwischen Spender und Empfänger (engl. Graft-versus-Host Disease, GvHD) (15, 38-40). Eine chronische GvHD tritt bei ca. 50 % der Patienten nach einer allogenen HSZT auf und ist für ca. 25 % der Todesfälle nach der Transplantation mit verantwortlich (15). Des Weiteren sind Infektionen und Transplantatversagen als transplantationsassoziierten Komplikationen zu nennen (15, 38-40). Für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine allogene HSZT mit HLA-kompatiblen Zellen eines verwandten Spenders keine Therapieoption, da kein geeigneter HSZ-Spender zur Verfügung steht.

### Charakterisierung der Zielpopulation

Bei der Zielpopulation von Zynteglo™ handelt es sich um Patienten im Alter ab zwölf Jahren mit TDT, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht (41).

#### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Im Rahmen des vorliegenden Dokuments wird aus Gründen der Lesbarkeit anstelle des Wirkstoffnamens „Eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34<sup>+</sup>-Zellen angereicherte Population, die mit einem für das  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin-Gen kodierenden lentiviralen Vektor (LVV) transduzierte HSZ enthält“ der Handelsname „Zynteglo™“ zur Beschreibung des zu bewertenden Arzneimittels im Fließtext verwendet.

Die empfohlene Standardtherapie für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist bislang eine symptomatische Behandlung mit Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und Chelatbildnern. Alternative Therapien, welche die Krankheitsursache ansprechen, existieren bislang nicht. Unter Berücksichtigung des aktuellen Krankheitsmanagements von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, besteht bis heute ein hoher medizinischer Bedarf an effektiven und sicheren therapeutischen Behandlungsoptionen, die:

- die **genetische Krankheitsursache** ansprechen,
- eine **Transfusionsunabhängigkeit** ermöglichen,
- **eine dauerhafte**, potenziell lebenslange **Transfusionsunabhängigkeit erreichen**,
- einen Alltag ohne Krankheit herbeiführen,
- potenzielle Nebenwirkungen lebenslanger Transfusionen und Chelatbildner vermeiden und
- **sicher in der Anwendung** sind.

Dabei ist der therapeutische Aspekt einer langanhaltenden Transfusionsunabhängigkeit, die mit einer Reduktion der Morbidität und mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht, für diese Patienten besonders relevant und durch die bis heute verfügbaren rein symptomatischen Therapiemöglichkeiten noch immer ungedeckt.

Patienten mit TDT versterben unbehandelt bereits in der frühen Kindheit und sind daher auf lebenslange therapeutische Maßnahmen zur Krankheitskontrolle angewiesen (2, 10). Die heutige Standardtherapie für Patienten im Anwendungsgebiet besteht aus einer symptomatischen Behandlung durch regelmäßige und lebenslange Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit chelatbildenden Medikamenten zur Eisenelimination. Dadurch konnte zwar die Lebenserwartung der Patienten mit TDT über die letzten Jahrzehnte gesteigert werden, allerdings spricht diese Therapieform nicht die zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung an, sondern wird rein symptomatisch angewendet (9, 24, 25). Aus diesem Grund ist eine spontane Verbesserung des Transfusionsbedarfs und der damit einhergehenden krankheits- und therapiebedingten Morbidität der Patienten durch diese Therapien per se nicht möglich und bisher nicht aufgetreten.

Die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten und die begleitende Chelattherapie führen zu deutlichen Einschränkungen des alltäglichen Lebens der Patienten und wirken sich auf die psychische Verfassung, das soziale Leben und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten aus (42). Hierbei ist insbesondere die große Anzahl an zum Teil schweren bis schwerwiegenden Nebenwirkungen und Komplikationen, die hohen Anforderungen an die Compliance der Patienten, sowie der hohe Zeitaufwand für die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten zu bedenken. Für eine solche Behandlung kann es zum Beispiel notwendig sein, dass ein Kind regelmäßig, mindestens im Abstand von drei Wochen, für einen ganzen Tag zusammen mit seinen Eltern zur Transfusionstherapie ins Krankenhaus kommen muss, was sowohl ein Fehlen in der Schule als auch den Arbeitsausfall mindestens eines Elternteils bedeutet (10, 23, 43). Insgesamt besteht somit für Patienten im Anwendungsgebiet ein hoher therapeutischer Bedarf für neue Therapieoptionen, welche die zugrundeliegende Krankheit adressieren.

Bei der Therapie von Patienten im Anwendungsgebiet mit Zynteglo™ handelt es sich um einen Therapieansatz, bei dem funktionsfähiges Hämoglobin ( $\beta^{\text{A-T87Q}}$ -Globin-Gen) in die patienteneigenen, autologen Zellen eingebracht wird. Erstmals wird die zugrundeliegende genetische Krankheitsursache angesprochen und therapiert. Die Patienten erreichen nach der Anwendung eine vollständige und langanhaltende Transfusionsunabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2.1). Es wird erwartet, dass die Wirkung von Zynteglo™ nach erfolgreichem Engraftment und Erreichen von Transfusionsunabhängigkeit im Patienten lebenslang anhält. Unter Berücksichtigung der zuvor dargestellten Belastung für die Patienten durch die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten und die begleitende Chelattherapie, sowie der Limitationen und Komplikationen der Behandlung, bedeutet ein Leben ohne Transfusionen und Chelattherapie eine erhebliche Verbesserung des physischen und psychischen Wohlbefindens der Patienten bei dauerhafter Symptombefreiheit von der Grunderkrankung. Bereits eine signifikante Reduktion des Transfusionsbedarfs der Patienten im Anwendungsgebiet nach der Behandlung mit Zynteglo™ führt zu einer entscheidenden Entlastung der Patienten hinsichtlich der therapeutischen Maßnahmen sowie zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Verringerung von Komplikationen.

Aufgrund der Behebung der Krankheitsursache durch die Behandlung mit Zynteglo™ und der dadurch ermöglichten Transfusionsunabhängigkeit der Patienten wird eine weitere übermäßige Eisenaufnahme reduziert. Somit können unter anderem Spättoxizitäten, wie zum Beispiel langfristige Organschäden aufgrund der über die Jahre zunehmenden Eisenüberladung, die wesentlich zur Morbidität und Mortalität der Patienten beitragen, vermieden werden (2, 9, 10). Damit einhergehend kann die medikamentöse Behandlung mit chelatbildenden Medikamenten zur Eisenelimination abgesetzt werden. Dadurch werden auf langer Sicht die teilweise schweren Nebenwirkungen und Langzeitschäden der Chelattherapie verringert (2, 23).

Die Transfusionsunabhängigkeit ermöglicht den Patienten einen krankheitsfreien Alltag ohne regelmäßige und stundenlange Krankenhaustermine für die lebensnotwendigen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und die tägliche Behandlung mit Chelatbildern.

Für Patienten, die einen nicht-verwandten HLA-kompatiblen Spender haben, kann eine allogene SCT eine Therapieoption sein. Allerdings bestehen hierbei aufgrund der eingeschränkten Spenderverfügbarkeit und der möglichen transplantationsassoziierten Komplikationen, wie der transplantationsbedingten Mortalität und der GvHD, ernstzunehmende Behandlungsrisiken (2, 31, 33).

### **Zusammenfassung**

Zynteglo™ deckt im Rahmen einer einmaligen autologen Stammzelltransplantation den therapeutischen Bedarf von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, indem eine vollständige Transfusionsunabhängigkeit der Patienten erreicht wird. Bei Zynteglo™ handelt es sich um die erste Therapie, die die zugrundeliegende genetische Ursache der  $\beta$ -Thalassämie adressiert. Es wird erwartet, dass die Wirkung des Arzneimittels nach erfolgreichem Engraftment und Erreichen von Transfusionsunabhängigkeit im Patienten lebenslang anhält. Zusätzlich kann der Bedarf für eine Chelattherapie zur Eisenelimination reduziert oder vermieden werden. Patienten haben folgerichtig nicht mehr die Risiken und Nebenwirkungen einer Transfusions- und Chelattherapie. Patienten, die mit Zynteglo™ behandelt werden, haben die Chance einen weitgehend krankheitsfreien Alltag zu führen.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die Prävalenz und Inzidenz der  $\beta$ -Thalassämie werden bisher in Deutschland nicht systematisch erfasst, so dass die geforderten epidemiologischen Daten nicht aus einem Register entnommen werden können. Aus diesem Grund wurde eine retrospektive, nicht vergleichende

Kohortenstudie auf Basis von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der Personen in Deutschland mit diagnostizierter  $\beta$ -Thalassämie durchgeführt. Als Datengrundlage diente die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef) (44). Die aktuellsten Daten der Datenbank liegen für das Jahr 2017 (01.01.2017 bis 31.12.2017) vor, daher wurde im Rahmen dieser Analyse die Prävalenz und die Inzidenz der  $\beta$ -Thalassämie für das Jahr 2017 erhoben und nach Alter und Geschlecht stratifiziert. Die Anzahl prävalenter und inzidenter  $\beta$ -Thalassämie-Patienten wurde schließlich auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet.

Die Berechnungen der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland wurden mit Microsoft Excel 2013 durchgeführt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen.

### **Datenbasis**

Die InGef-Forschungsdatenbank beinhaltet anonymisierte Routinedaten von ca. acht Millionen Versicherungsnehmern von etwa 60 verschiedenen Krankenkassen in Deutschland. Aus diesem Datenpool wurde eine in Bezug auf Alter und Geschlecht für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe von ca. vier Millionen Versicherten extrahiert (stratifiziert nach Alters- und Geschlechtsangaben des Statistischen Bundesamtes (Destatis) (45)). Darüber hinaus weist die InGef-Forschungsdatenbank eine gute externe Validität hinsichtlich der Morbidität, Mortalität und des Arzneimittelverbrauchs auf (46). Diese Stichprobe repräsentiert etwa einen Anteil von 4,8 % der deutschen Gesamtbevölkerung und ca. 5,5 % der deutschen GKV-Versicherten im Jahr 2017 (45, 47). Die InGef-Forschungsdatenbank enthält patientenbezogene Abrechnungsdaten, z.B. anonymisierte Stammdaten, demographische Charakteristika, Informationen aus dem ambulanten und stationären Bereich sowie Arzneimittelverordnungen und Kosten für Gesundheitsleistungen. Die Datenbank enthält einen Datenbestand von sechs Jahren und wird jährlich aktualisiert. Aktuell stehen die Datenjahre 2012 - 2017 für Analysezwecke zur Verfügung.

### **Datenanalyse zur Erfassung der Prävalenz und Inzidenz der $\beta$ -Thalassämie**

Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie wurden anhand der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheit und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) Codes identifiziert. Dafür wurde der spezifische Code D56.1 „Beta-Thalassämie“ verwendet.

Um aus der Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank die 1-Jahres-Periodenprävalenz der Grunderkrankung  $\beta$ -Thalassämie für das aktuellste Beobachtungsjahr im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 zu erfassen, wurden folgende Einschlusskriterien definiert bzw. Selektionsschritte durchgeführt:

- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 mindestens einen Tag in der Datenbank beobachtbar waren.
- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 mindestens eine  $\beta$ -Thalassämie-Diagnose (ICD-10-GM Code D56.1) als gesicherte Diagnose im ambulanten Bereich oder als Haupt- oder Nebendiagnose im stationären Sektor aufwiesen.

Um aus der Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank die Inzidenz der Grunderkrankung  $\beta$ -Thalassämie für das aktuellste Beobachtungsjahr im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 zu bestimmen, wurden folgende Einschlusskriterien definiert bzw. Selektionsschritte durchgeführt:

- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2016 durchgehend in der Datenbank beobachtbar waren oder geboren wurden und im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 mindestens einen Tag beobachtbar waren.
- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2016 keine  $\beta$ -Thalassämie-Diagnose (ICD-10-GM Code D56.1) als gesicherte Diagnose im ambulanten Bereich oder als Haupt- oder Nebendiagnose im stationären Sektor aufwiesen.
- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 erstmalig im Studienzeitraum mindestens eine  $\beta$ -Thalassämie-Diagnose (ICD-10-GM Code D56.1) als gesicherte Diagnose im ambulanten Bereich oder als Haupt- oder Nebendiagnose im stationären Sektor kodiert bekamen.

### **Hochrechnung der 1-Jahres-Prävalenz der Grunderkrankung $\beta$ -Thalassämie**

Die Prävalenz der  $\beta$ -Thalassämie in Deutschland im Jahr 2017 ist in Tabelle 3-2 dargestellt. Die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur Prävalenz wurden auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet.

Tabelle 3-2: Hochrechnung der 1-Jahres-Prävalenz der  $\beta$ -Thalassämie in Deutschland im Jahr 2017

| Population   | Jahr | Anzahl (N)<br>[95 % KI]     | Anteil (%)<br>[95 % KI]  | Referenz  |
|--|------|-----------------------------|--------------------------|---|
| Prävalenz der $\beta$ -Thalassämie in der deutschen Gesamtbevölkerung  | 2017 | 15.018<br>[13.986 - 16.105] | 0,018<br>[0,017 - 0,019] | GKV-Routinedatenanalyse (44);<br>Statistisches Bundesamt (48) |
| Hochrechnung basierend auf N=4.333.159 Individuen in der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2017 und N=82.792.400 Individuen in der deutschen Bevölkerung zum 31.12.2017.<br>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin;<br>KI: Konfidenzintervall; N: Gruppengröße |      |                             |                          |   |

### Herleitung der Hochrechnung der 1-Jahres-Prävalenz der $\beta$ -Thalassämie in der deutschen Gesamtbevölkerung

Die Anzahl der prävalenten Versicherten aus der InGef-Forschungsdatenbank wurde auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2017 hochgerechnet. Im Folgenden werden die Rechenschritte der Hochrechnung hergeleitet.

Die Stichprobe aus der InGef-Forschungsdatenbank, die der Analyse der Periodenprävalenz im Jahr 2017 zugrunde lag, hatte einen Umfang von 4.333.159 Versicherten. In dieser Stichprobe wurden 786 Patienten (18,14/100.000 Individuen) mit mindestens einer  $\beta$ -Thalassämie-Diagnose, kodiert nach ICD-10-GM D56.1, im Jahr 2017 identifiziert.

Im Jahr 2017 lebten laut Statistischem Bundesamt insgesamt 82.792.400 Einwohner in Deutschland (Bevölkerungsstand 31.12.2017) (48). Zur Hochrechnung der Prävalenz in der deutschen Gesamtbevölkerung wurde folgende Formel verwendet:

$$\begin{aligned} & \frac{\text{Prävalente } \beta\text{-Thalassämie-Patienten}}{\text{Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2017} \\ &= \frac{786}{4.333.159} * 82.792.400 = \mathbf{15.018} \end{aligned}$$

Mithilfe dieser Formel ergibt sich eine  $\beta$ -Thalassämie-Prävalenz von 15.018 Patienten in Deutschland für das Jahr 2017. Die Prävalenzrate in der deutschen Gesamtbevölkerung beträgt 0,018 % und errechnet sich mithilfe eines Dreisatzes:

$$\begin{aligned} & \frac{\text{Prävalente } \beta\text{-Thalassämie-Patienten in Deutschland}}{\text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2017}} * 100 \\ &= \frac{15.018}{82.792.400} * 100 = \mathbf{0,018 \%} \end{aligned}$$

Um die Unsicherheit, die mit der Hochrechnung einhergeht zu berücksichtigen, wurde ein Konfidenzintervall mit einem Konfidenzniveau von 95 % nach Clopper-Pearson kalkuliert (49). Zur Berechnung der oberen und unteren Grenze des 95 % Konfidenzintervalls (KI) wurden mit dem Programm Microsoft Excel 2013 folgende Formeln erstellt:

$$\text{Untere Grenze: } p_u = \text{BETAINV}\left(\frac{\alpha}{2}; k; n - k + 1\right)$$

$$\text{Obere Grenze: } p_o = \text{BETAINV}\left(1 - \frac{\alpha}{2}; k + 1; n - k\right)$$

mit n=Stichprobenumfang der InGef-Forschungsdatenbank, k=Fallzahl und  $\alpha=0,05$ .

Daraus ergibt sich eine Spanne für die Prävalenz der  $\beta$ -Thalassämie in Deutschland von 13.986 bis 16.105 Patienten und für die Prävalenzrate von 0,017 - 0,019 % (Tabelle 3-2).

### Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Prävalenz der $\beta$ -Thalassämie

Die Stratifizierung nach Alter und Geschlecht wurde im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse der Prävalenz der  $\beta$ -Thalassämie durchgeführt. Die Ergebnisse der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzraten sind in Tabelle 3-3 dargestellt. Für die Hochrechnungen der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz wurden die Analysenstichprobenumfänge zum Stichtag 31.12.2017 für die weiblichen bzw. männlichen Versicherten in den jeweiligen Altersgruppen aus der InGef-Forschungsdatenbank extrahiert (44).

Tabelle 3-3: Hochrechnung der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz der  $\beta$ -Thalassämie in Deutschland 2017

| Alter (Jahre) | Frauen in Deutschland<br>(n) [95 % KI] | Männer in Deutschland<br>(n) [95 % KI] | Gesamtzahl in<br>Deutschland (n) [95 % KI] |
|---------------|--|--|--|
| 0 - 11 Jahre  | 592 [402 - 841]                        | 955 [709 - 1.259]                      | 1.548 [1.229 - 1.924]                      |
| 12 - 17 Jahre | 382 [233 - 590]                        | 459 [294 - 682]                        | 841 [611 - 1.129]                          |
| 18 - 25 Jahre | 688 [482 - 952]                        | 573 [387 - 818]                        | 1.261 [975 - 1.604]                        |
| 25 - 30 Jahre | 669 [466 - 930]                        | 287 [160 - 473]                        | 955 [709 - 1.259]                          |
| 31 - 35 Jahre | 822 [595 - 1.107]                      | 478 [309 - 705]                        | 1.299 [1.009 - 1.647]                      |
| 36 - 40 Jahre | 783 [562 - 1.063]                      | 554 [371 - 796]                        | 1.337 [1.043 - 1.690]                      |
| 41 - 45 Jahre | 707 [498 - 974]                        | 401 [248 - 613]                        | 1.108 [841 - 1.433]                        |
| 46 - 50 Jahre | 745 [530 - 1.019]                      | 535 [355 - 773]                        | 1.280 [992 - 1.626]                        |
| 51 - 55 Jahre | 554 [371 - 796]                        | 363 [219 - 567]                        | 917 [676 - 1.216]                          |
| 56 - 60 Jahre | 478 [309 - 705]                        | 363 [219 - 567]                        | 841 [611 - 1.129]                          |
| 61 - 65 Jahre | 516 [340 - 751]                        | 401 [248 - 613]                        | 917 [676 - 1.216]                          |
| > 65 Jahre    | 1.185 [908 - 1.519]                    | 1.529 [1.212 - 1.902]                  | 2.713 [2.285 - 3.198]                      |
| Gesamt        | 8.120 [7.367 - 8.930]                  | 6.898 [6.204 - 7.647]                  | 15.018 [13.986 - 16.105]                   |

| Alter (Jahre)  | Frauen in Deutschland<br>(n) [95 % KI] | Männer in Deutschland<br>(n) [95 % KI] | Gesamtzahl in<br>Deutschland (n) [95 % KI] |
|--|--|--|--|
| Die Analysestichprobenumfänge der männlichen und weiblichen Versicherten in der jeweiligen Altersgruppe, auf denen die Berechnungen der stratifizierten Prävalenz beruhen, sind dem Bericht der GKV-Routinedatenanalyse zu entnehmen (44). |  |  |  |
| KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Versicherte in der jeweiligen Kategorie  |  |  |  |

Bei der Prävalenz der  $\beta$ -Thalassämie stratifiziert nach Alter und Geschlecht zeigt sich, dass im Jahr 2017 insgesamt mehr Frauen als Männer an einer  $\beta$ -Thalassämie erkrankt sind. Die Altersverteilung unterscheidet sich bei Männern und Frauen dahingehend, dass die männlichen  $\beta$ -Thalassämie-Patienten einen vergleichsweise höheren Anteil in den Kategorien der 0 - 11 Jährigen sowie der > 65 Jährigen haben als die weiblichen Patienten. Darüber hinaus zeigt sich bei den prävalenten  $\beta$ -Thalassämie-Patienten eine recht gleichmäßige Verteilung über die Alterskategorien hinweg.

### 1-Jahres-Inzidenz der Grunderkrankung $\beta$ -Thalassämie

Die 1-Jahres-Inzidenz der Grunderkrankung  $\beta$ -Thalassämie in Deutschland im Jahr 2017 ist in Tabelle 3-4 dargestellt. Um als inzident zu gelten, durften Patienten während des gesamten Vorbeobachtungszeitraums von fünf Jahren, das heißt vom 01.01.2012 bis 31.12.2016, keine  $\beta$ -Thalassämie-Diagnose aufweisen. An den diagnosefreien Vorbeobachtungszeitraum schließt sich für inzidente  $\beta$ -Thalassämie-Patienten mindestens eine  $\beta$ -Thalassämie-Diagnose im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 an.

Die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur 1-Jahres-Inzidenz wurden auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet.

Tabelle 3-4: Hochrechnung der 1-Jahres-Inzidenz der  $\beta$ -Thalassämie in Deutschland im Jahr 2017

| Population  | Jahr | Anzahl (n)<br>[95 % KI]  | Anteil (%)<br>[95 % KI]     | Referenz  |
|---|------|--------------------------|-----------------------------|---|
| Inzidenz der $\beta$ -Thalassämie in der deutschen Gesamtbevölkerung  | 2017 | 2.699<br>[2.212 - 3.261] | 0,0033<br>[0,0027 - 0,0039] | GKV-Routinedatenanalyse (44);<br>Statistisches Bundesamt (48) |
| Hochrechnung basierend auf N=3.282.713 Individuen in der InGef-Forschungsdatenbank in 2017 und N=82.792.400 Individuen in der deutschen Bevölkerung zum 31.12.2017.<br>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin;<br>KI: Konfidenzintervall; N: Gruppengröße |      |                          |                             |   |

### Herleitung der Hochrechnung der 1-Jahres-Inzidenz der $\beta$ -Thalassämie in der deutschen Gesamtbevölkerung

Analog zu der Anzahl der prävalenten  $\beta$ -Thalassämie-Patienten, wurde auch die Anzahl der inzidenten Patienten aus der InGef-Forschungsdatenbank auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2017 hochgerechnet.

Die der Analyse der 1-Jahres-Inzidenz zugrunde liegenden Stichprobe aus der InGef-Forschungsdatenbank hatte einen Umfang von 3.282.713 Versicherten, die im Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2016 (Vorbeobachtungszeitraum) durchgängig beobachtbar waren oder geboren wurden und zwischen dem 01.01.2017 und dem 31.12.2017 mindestens einen Tag versichert waren. Insgesamt wurden 107 Patienten identifiziert, die im Vorbeobachtungszeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2016 keine  $\beta$ -Thalassämie Diagnose aufwiesen und im Jahr 2017 mindestens eine  $\beta$ -Thalassämie-Diagnose kodiert nach ICD-10-GM D56.1 erhielten.

Die Hochrechnung der Inzidenz für die deutsche Gesamtbevölkerung wurde analog zu dem Vorgehen bei der Hochrechnung der Prävalenz der  $\beta$ -Thalassämie durchgeführt. Der Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung liegt folgende Berechnung zugrunde:

$$\frac{\text{Inzidente } \beta\text{-Thalassämie-Patienten}}{\text{Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2017}$$

$$= \frac{107}{3.282.713} * 82.792.400 = \mathbf{2.699}$$

Für das Jahr 2017 wurde eine Zahl von 2.699 inzidenten  $\beta$ -Thalassämie-Patienten (3,26/100.000 Einwohner) in Deutschland ermittelt. Das entspricht einer rohen Inzidenzrate von 0,000032595 bzw. 0,003 %. Die Inzidenzrate wurde wie folgt berechnet:

$$\frac{\text{Inzidente } \beta\text{-Thalassämie-Patienten in Deutschland}}{\text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2017}} * 100$$

$$= \frac{2.699}{82.792.400} * 100 = \mathbf{0,003 \%}$$

Die Spanne wurde analog zur Prävalenz mit dem Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson berechnet (49). Daraus ergab sich eine Spanne von 2.212 - 3.261 (0,003 - 0,004 %) inzidenten  $\beta$ -Thalassämie-Patienten (Tabelle 3-4).

### Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Inzidenz

Die Stratifizierung nach Alter und Geschlecht wurde im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse der Inzidenz der  $\beta$ -Thalassämie in Deutschland durchgeführt. Die Ergebnisse der alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenz sind in Tabelle 3-5 dargestellt. Die Hochrechnungen der geschlechtsspezifischen Inzidenzraten erfolgten wie oben beschrieben.

Tabelle 3-5: Hochrechnung der alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenz der  $\beta$ -Thalassämie in Deutschland 2017

| Alter (Jahre) | Frauen in Deutschland (n)<br>[95 % KI] | Männer in Deutschland<br>(n) [95 % KI] | Gesamtzahl in<br>Deutschland (n) [95 % KI] |
|---------------|--|--|--|
| 0 - 11 Jahre  | 277 [138 - 496]                        | 277 [138 - 496]                        | 555 [348 - 840]                            |
| 12 - 17 Jahre | n.a.                                   | n.a.                                   | n.a.                                       |
| 18 - 25 Jahre | n.a.                                   | n.a.                                   | 227 [104 - 431]                            |
| 25 - 30 Jahre | n.a.                                   | n.a.                                   | 151 [56 - 329]                             |
| 31 - 35 Jahre | n.a.                                   | n.a.                                   | 227 [104 - 431]                            |
| 36 - 40 Jahre | n.a.                                   | n.a.                                   | 151 [56 - 329]                             |
| 41 - 45 Jahre | n.a.                                   | n.a.                                   | 252 [121 - 464]                            |
| 46 - 50 Jahre | n.a.                                   | n.a.                                   | 177 [71 - 364]                             |
| 51 - 55 Jahre | n.a.                                   | n.a.                                   | n.a.                                       |
| 56 - 60 Jahre | n.a.                                   | n.a.                                   | 126 [41 - 294]                             |
| 61 - 65 Jahre | n.a.                                   | n.a.                                   | 151 [56 - 329]                             |
| > 65 Jahre    | 252 [121 - 464]                        | 303 [156 - 529]                        | 555 [348 - 840]                            |
| Gesamt        | 1.337 [1.001 - 1.748]                  | 1.362 [1.023 - 1.777]                  | 2.699 [2.212 - 3.261]                      |

Die Analysestichprobenumfänge der männlichen und weiblichen Versicherten in der jeweiligen Altersgruppe, auf denen die Berechnungen der stratifizierten Inzidenz beruhen, sind dem Bericht der GKV-Routinedatenanalyse zu entnehmen (44).

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Versicherte in der jeweiligen Kategorie; n.a.: nicht analysierbar

Aus datenschutzrechtlichen Gründen konnte für Patientengruppen mit weniger als fünf Fällen in der Analyse der GKV-Routinedaten keine Angabe gemacht werden (44). Dementsprechend war eine Hochrechnung der Inzidenz der  $\beta$ -Thalassämie für einige geschlechtsspezifische Altersgruppen nicht möglich. Die Hochrechnung wurde in diesen Fällen lediglich für die Gesamtzahl der inzidenten Patienten in Deutschland durchgeführt.

In der Betrachtung der Gesamtgruppe der inzidenten  $\beta$ -Thalassämie-Patienten zeigt sich, dass, wie auch bei der Prävalenz, die Alterskategorien der 0 - 11 Jährigen sowie der > 65 Jährigen stärker besetzt sind. Das könnte in der Tatsache begründet sein, dass diese Kategorien mehr Lebensjahre umfassen, als die übrigen Kategorien. Für die übrigen Alterskategorien schwankt die Patientenzahl zwischen 126 und 252.

## **Zusammenfassung der Ergebnisse zur Prävalenz und Inzidenz der Grunderkrankung $\beta$ -Thalassämie in Deutschland**

Die ermittelten und in Tabelle 3-2 und Tabelle 3-4 dargestellten epidemiologischen Daten bilden die Prävalenz und Inzidenz der Personen mit der diagnostizierten Grunderkrankung  $\beta$ -Thalassämie ab. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung wurde für das Jahr 2017 eine Prävalenzrate von 18,14 pro 100.000 Einwohnern und eine Inzidenzrate von 3,26 pro 100.000 Einwohner in Bezug auf die diagnostizierte Grunderkrankung  $\beta$ -Thalassämie ermittelt.

### **Angabe zur Unsicherheit der Schätzung der Prävalenz und Inzidenz**

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der  $\beta$ -Thalassämie beruhen auf einer dafür durchgeführten GKV-Routinedatenanalyse. Die Ergebnisse dieser Analyse konnten mit keiner zur Studienpopulation passenden Literatur verifiziert werden.

Grundsätzlich erlaubt es die Klassifizierung nach ICD-10-GM Diagnose D56.1 nicht, Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie nach der Schwere ihrer Erkrankung zu unterscheiden. Annahmegemäß werden alle Formen der  $\beta$ -Thalassämie (minor, intermedia, major) unter der gewählten Diagnose kodiert. Der Identifizierung von  $\beta$ -Thalassämie intermedia oder major wurde sich über die Anzahl der benötigten Bluttransfusionen genähert.

Die hohe Inzidenz in Relation zur Prävalenz deutet auf eine Unsicherheit der Schätzung hin, die möglicherweise darin begründet liegt, dass die Datenbank einen Datenbestand von sechs Jahren (derzeit 01.01.2012 bis 31.12.2017) umfasst. Die maximal mögliche Vorbeobachtungszeit für die Erfassung der Inzidenz im Jahr 2017 beträgt somit fünf Jahre. Da der ICD-10-GM Code D56.1  $\beta$ -Thalassämie alle Patienten, unabhängig vom Schweregrad bzw. vom Transfusionsbedarf beinhaltet, kann es insbesondere bei symptomfreien Patienten vorkommen, dass diese über einen Zeitraum von mehreren Jahren nicht behandlungsrelevant sind. Dies führt dazu, dass die Inzidenz, insbesondere bei älteren Patienten, überschätzt wird und demnach als eine administrative Inzidenz zu verstehen ist.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Zur Schätzung der voraussichtlichen Entwicklung zur Prävalenz der  $\beta$ -Thalassämie wurden die Ergebnisse zur Prävalenz aus Abschnitt 3.2.3 über den beobachteten Zeitraum 2012 bis 2017 auf Basis der Entwicklung der Bevölkerungszahl in Deutschland (siehe Tabelle 3-6) für die nächsten fünf Jahre mittels linearer Regression extrapoliert (44). Es werden die erwarteten Änderungen der Prävalenz und Inzidenz in den Jahren 2018 bis 2022 hergeleitet und nachfolgend dargestellt.

Tabelle 3-6: Entwicklung der Bevölkerungszahl in Deutschland

|  | 2012 <sup>a</sup> | 2013 <sup>a</sup> | 2014 <sup>a</sup> | 2015 <sup>a</sup> | 2016 <sup>a</sup> | 2017 <sup>a</sup> | 2018 <sup>a</sup> | 2019 <sup>b</sup> | 2020 <sup>b</sup> | 2021 <sup>b</sup> | 2022 <sup>b</sup> |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Bevölkerungszahl in Deutschland in 1.000   | 80.524            | 80.768            | 81.198            | 82.176            | 82.522            | 82.792            | 82.979            | 81.945            | 81.953            | 81.902            | 81.841            |
| a: tatsächliche Bevölkerungszahl auf Grundlage des Zensus von 2011 (48).<br>b: vorausberechnete Bevölkerungszahl (bei stärkerer Zuwanderung) (50). |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |

In der nachfolgenden Tabelle 3-7 sind die Ergebnisse der Vorausberechnung der Prävalenz dargestellt.

Tabelle 3-7: Entwicklung und 5-Jahresprognose für die Prävalenz der  $\beta$ -Thalassämie in der deutschen Bevölkerung

|  | 2012 <sup>a</sup> | 2013 <sup>a</sup> | 2014 <sup>a</sup> | 2015 <sup>a</sup> | 2016 <sup>a</sup> | 2017 <sup>a</sup> | 2018 <sup>b</sup> | 2019 <sup>b</sup> | 2020 <sup>b</sup> | 2021 <sup>b</sup> | 2022 <sup>b</sup> |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Prävalenz in Deutschland   | 10.907            | 11.393            | 12.076            | 13.205            | 13.561            | 15.018            | 15.469            | 16.006            | 16.737            | 17.456            | 18.171            |
| Prävalenz pro 100.000 Einwohner  | 13,55             | 14,11             | 14,87             | 16,07             | 16,43             | 18,14             | 18,64             | 19,53             | 20,42             | 21,31             | 22,20             |
| a: Prävalente $\beta$ -Thalassämie-Patienten auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank.<br>b: Lineare Fortschreibung auf Basis der Prävalenz der Jahre 2012-2017.<br>Hochrechnung auf Basis der in Tabelle 3-6 angegebenen Bevölkerungszahlen.<br>Die Anzahl der Versicherten in der InGef-Forschungsdatenbank sind dem Bericht der GKV-Routinedatenanalyse zu entnehmen (44).<br>InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |

Für die 5-Jahresprognose der Prävalenz der  $\beta$ -Thalassämie wurde im Rahmen der durchgeführten GKV-Routinedatenanalyse die Prävalenz für die Jahre 2012 bis 2016 analog zu der Prävalenz für das Jahr 2017 erhoben. Auf Basis der Prävalenz der  $\beta$ -Thalassämie aus den Jahren 2012 bis 2017 wurde eine Vorausberechnung der Prävalenzentwicklung mittels linearer Regression für die folgenden fünf Jahre (2018 bis 2022) durchgeführt (44). Anhand dieser Darstellung kann abgeleitet werden, dass die Prävalenz der Grunderkrankung über den Verlauf der Jahre 2012 bis 2017 konstant von 10.907 auf 15.018 gestiegen ist. Die Fortschreibung prognostiziert, dass sich dieser Trend auch in den folgenden fünf Jahren fortsetzen und die Zahl prävalenter  $\beta$ -Thalassämie-Patienten auf 18.171 im Jahr 2022 steigen wird.

Tabelle 3-8: 5-Jahresprognose für die Inzidenz der  $\beta$ -Thalassämie in der deutschen Bevölkerung

|                                | 2017 <sup>a</sup> | 2018 <sup>b</sup> | 2019 <sup>b</sup> | 2020 <sup>b</sup> | 2021 <sup>b</sup> | 2022 <sup>b</sup> |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Inzidenz in Deutschland        | 2.699             | 2.705             | 2.671             | 2.671             | 2.670             | 2.668             |
| Inzidenz pro 100.000 Einwohner | 3,26              | 3,26              | 3,26              | 3,26              | 3,26              | 3,26              |

a: Inzidente  $\beta$ -Thalassämie-Patienten auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank.  
b: Fortschreibung auf Basis der Inzidenzrate des Jahres 2017.  
Hochrechnung auf Basis der in Tabelle 3-6 angegebenen Bevölkerungszahlen.  
Die Anzahl der Versicherten in der InGef-Forschungsdatenbank sind dem Bericht der GKV-Routinedatenanalyse zu entnehmen (44).  
InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Aufgrund des Vorbeobachtungszeitraums von fünf Jahren (2012 - 2016) für die inzidenten  $\beta$ -Thalassämie-Patienten wurde auf Grundlage der InGef-Forschungsdatenbank lediglich die Inzidenz für das aktuellste verfügbare Datenjahr 2017 erhoben. Eine 5-Jahresprognose für die Inzidenz analog zu dem Vorgehen der Berechnung für die Prävalenz ist somit nicht möglich. Unter der Annahme, dass die Inzidenz in den kommenden fünf Jahren konstant bleibt, wurde die ermittelte rohe Inzidenzrate aus dem Jahr 2017 mit der entsprechenden Bevölkerungszahl der folgenden Jahre in Deutschland (siehe Tabelle 3-6) multipliziert. Die Berechnung für das Jahr 2018 erfolgte wie folgt:

$$\text{Rohe Inzidenzrate} * \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2018}$$

$$= 0,000032595 * 82.979.100 = \mathbf{2.705}$$

Für das Jahr 2018 ergibt sich eine Inzidenz von 2.705 Patienten in Deutschland, die im Verlauf der Jahre aufgrund des Rückgangs bei der prognostizierten Entwicklung der Bevölkerungszahl leicht sinkt und für das Jahr 2022 eine Anzahl von 2.668 Patienten erwarten lässt.

### Angabe zur Unsicherheit der 5-Jahresprognose für die Prävalenz und Inzidenz der $\beta$ -Thalassämie

Die 5-Jahresprognose der Prävalenz der  $\beta$ -Thalassämie ist insgesamt mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Die von Destatis prognostizierte Entwicklung der deutschen Bevölkerung (Tabelle 3-6) beruht auf dem Mikrozensus aus dem Jahr 2011. Obwohl in der Prognose eine stärkere Zuwanderung angenommen wird, zeigt sich aus heutiger Sicht, dass die Prognose nicht zutreffend ist. Für das Jahr 2019 wird laut Destatis eine Bevölkerungszahl von 81.945.000 Individuen prognostiziert (50). Da die Bevölkerungszahl im Jahr 2018 bereits bei 82.793.800 liegt, ist die Prognose für das Jahr 2019 sowie für die folgenden Jahre nicht zutreffend und die Bevölkerungszahl wird unterschätzt. Dementsprechend würde die Prävalenz und Inzidenz - unter Annahme einer stabilen Rate - leicht steigen und ist in Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8 tendenziell unterschätzt.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes Arzneimittel)    | Anzahl der Patienten in der<br>Zielpopulation (inklusive<br>Angabe der Unsicherheit)<br>[95 % KI] | Anzahl der GKV-Patienten in<br>der Zielpopulation (inklusive<br>Angabe der Unsicherheit) [95 %<br>KI] |
|--|---|---|
| Zynteglo™  | 57 [12-166] - 61 [13-172]   | 49 [10-145] - 53 [12-150]   |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall |   |   |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Gemäß Fachinformation beinhaltet die Zielpopulation von Zynteglo™ Patienten im Alter von mindestens zwölf Jahren, die an einer TDT leiden. Darüber hinaus dürfen die Patienten in der Zielpopulation von Zynteglo™ keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben und müssen grundsätzlich für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sein, jedoch keinen passenden HLA-kompatiblen, verwandten Spender zur Verfügung haben (41).

Wie bereits erwähnt, liegen keine systematisch erfassten Daten für die Herleitung der Anzahl an Patienten in der vorliegenden Zielpopulation vor. Demnach mussten verschiedene Annahmen und unterschiedliche publizierte Daten für die nachfolgenden Rechenschritte herangezogen werden. Es wurde angenommen, dass Patienten mit TDT mindestens acht Bluttransfusionen sowie eine Therapie mit Eisenchelatbildnern benötigen. Der Grund hierfür ist, dass Patienten mit TDT aufgrund der krankheitsbedingten erhöhten Eisenaufnahme aus der Nahrung und den regelmäßigen Bluttransfusionen eine zunehmende Eisenüberladung der Organe entwickeln, und gemäß Leitlinie eine regelmäßige Behandlung mit chelatbildenden

Medikamenten zur Eisenerlimination erhalten (10, 51). Weiterhin wurde angenommen, dass Patienten, bei denen bereits eine Stammzelltransplantation durchgeführt wurde, nicht mehr für eine Behandlung mit Zynteglo™ in Frage kommen.

Die Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation von Zynteglo™ ist in der nachfolgenden Abbildung 3-1 dargestellt.

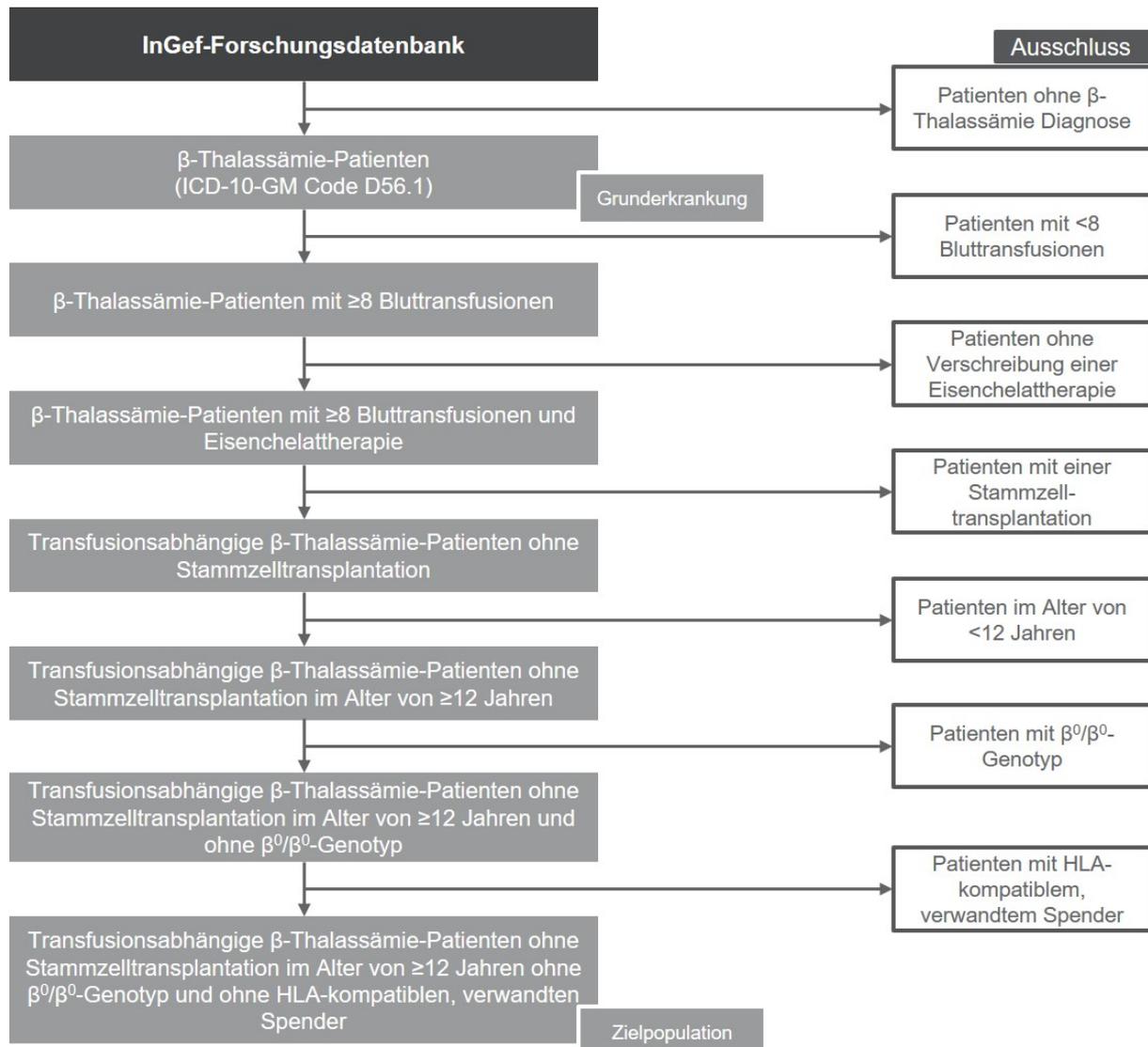


Abbildung 3-1: Herleitung der Zielpopulation von Zynteglo™

Die Berechnung der Größe der Zielpopulation von Zynteglo™ (siehe Tabelle 3-10) erfolgte, wie zuvor die Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der Grunderkrankung β-Thalassämie, auf Grundlage der InGef-Forschungsdatenbank (44). Auch hierbei wurden die 95 % Konfidenzintervalle der ermittelten Daten durch die Berechnung des Clopper-Pearson-Intervalls angegeben (49). Zur Bestimmung des Umfangs der Zielpopulation von Zynteglo™ wurden alle Patienten extrahiert, die den folgenden Einschlusskriterien entsprochen haben:

- (1) Patienten mit mindestens einem ICD-10-GM Code D56.1 für  $\beta$ -Thalassämie im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017,
- (2) Patienten mit mindestens acht Bluttransfusionen im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017,
- (3) Patienten mit mindestens einer Verschreibung von Eisenchelatherapie (identifiziert anhand der ATC Codes V03AC01, V03AC02 und V03AC03) im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017,
- (4) Patienten ohne Stammzelltransplantation im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 über OPS-Codes 8-805.2 bis 8-805.5,
- (5) Patienten, die im Quartal der ersten dokumentierten Diagnose im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 ein Alter von  $\geq 12$  Jahren aufweisen,
- (6) Patienten, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben (52, 53),
- (7) Patienten, die keinen passenden HLA-kompatiblen, verwandten Spender haben (31).

Die Stichprobe aus der InGef-Forschungsdatenbank, die der Analyse der Zielpopulation zugrunde lag, hatte analog zur Prävalenz einen Umfang von 4.333.159 Versicherten, die im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 mindestens einen Tag in der Datenbank beobachtbar waren. Insgesamt konnten in der InGef-Forschungsdatenbank 786 Patienten mit mindestens einer  $\beta$ -Thalassämie-Diagnose kodiert nach ICD-10-GM D56.1 im Jahr 2017 identifiziert werden (Schritt 1). Dreizehn dieser Patienten erhielten mindestens acht Bluttransfusionen, kodiert nach OPS Codes 8.-800.0, 8-800.1 oder 8-800.c sowie nach Sonder-PZN 2567484 oder 2567521 (Schritt 2). Von diesen Patienten bekamen zehn im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 mindestens eine Verschreibung einer Eisenchelatherapie und wurden als Patienten mit TDT erachtet (Schritt 3). Keiner dieser transfusionsabhängigen Patienten hat im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 eine Stammzelltransplantation erhalten (Schritt 4). Insgesamt neun der Patienten waren im Quartal der ersten dokumentierten Diagnose in einem Alter von  $\geq 12$  Jahren (Schritt 5).

Basierend auf publizierter Fachliteratur (52, 53) wird die Annahme getroffen, dass 47 % der Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp aufweisen (Schritt 6). Von den neun Patienten mit TDT  $\geq 12$  Jahren und ohne Stammzelltransplantation verbleiben demnach:

$$9 * \frac{47}{100} = 4,23 \text{ Patienten}$$

Von diesen Patienten haben laut Angelucci et al., 2014 (31) 70 - 75 % keinen HLA-kompatiblen, verwandten Spender (Schritt 7). Da in der Fachpublikation kein exakter Prozentwert, sondern eine Spanne angegeben wird, wird im Folgenden ebenfalls eine Spanne, d.h. eine obere und eine untere Grenze an Patienten in der Zielpopulation berechnet:

$$70 * \frac{4,23}{100} = 2,96 \text{ Patienten}$$

$$75 * \frac{4,23}{100} = 3,17 \text{ Patienten}$$

Gemäß dieser Selektionsschritte konnten auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank unter Berücksichtigung einschlägiger Literaturquellen eine Anzahl von 2,96 bzw. 3,17 Patienten in der Zielpopulation von Zynteglo™ identifiziert werden.

Tabelle 3-10: Herleitung der Zielpopulation von Zynteglo™

| Zielpopulation von Zynteglo™  | Anzahl der Individuen |
|---|-----------------------|
| (1) Patienten mit mindestens einem ICD-10-GM Code D56.1 für $\beta$ -Thalassämie im Zeitraum vom 01. Januar 2017 bis zum 31. Dezember 2017                      | 786                   |
| (2) Patienten mit mindestens acht Bluttransfusionen im Zeitraum vom 01. Januar 2017 bis zum 31. Dezember 2017   | 13                    |
| (3) Patienten mit mindestens einer Verschreibung von Eisenchelattherapie im Zeitraum vom 01. Januar 2017 bis zum 31. Dezember 2017                              | 10                    |
| (4) Patienten ohne Stammzelltransplantation im Zeitraum vom 01. Januar 2017 bis zum 31. Dezember 2017   | 10                    |
| (5) Patienten, die im Quartal der ersten dokumentierten Diagnose im Zeitraum vom 01. Januar 2017 bis 31. Dezember 2017 ein Alter von $\geq 12$ Jahren aufweisen | 9                     |
| (6) Patienten, die keinen $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben  | 4,23                  |
| (7) Patienten, die keinen passenden HLA-kompatiblen, verwandten Spender haben   | 2,96 - 3,17           |

Anschließend wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Patienten hochgerechnet. Die Stichprobengröße der InGef-Forschungsdatenbank entsprach 4.333.159 (44) und der Bevölkerungsstand zum 31.12.2017 betrug 82.792.400 (48).

**Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung:**

$$\frac{\text{Patienten in der Zielpopulation}}{\text{Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2017}$$

$$\text{untere Grenze} = \frac{2,96}{4.333.159} * 82.792.400 = 57$$

$$\text{obere Grenze} = \frac{3,17}{4.333.159} * 82.792.400 = 61$$

**Hochrechnung auf die deutsche GKV-Bevölkerung:**

Ausgehend von einem Anteil von 87,241 % GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31.12.2017 (47, 48), ergibt sich folgende Rechnung:

$$\frac{\text{Patienten der Zielpopulation in der dt. Bevölkerung}}{100} * \text{Anteil GKV-Versicherte dt. Gesamtbevölkerung}$$

$$\text{untere Grenze} = \frac{57}{100} * 87,241 = 49$$

$$\text{obere Grenze} = \frac{61}{100} * 87,241 = 53$$

Die Spanne wurde, wie in Abschnitt 3.2.3 erläutert, mit dem Konfidenzintervall bei einem Konfidenzniveau von 95 % nach Clopper-Pearson berechnet und beträgt 10 - 145 für eine Zielpopulation von 49 Patienten (untere Grenze) und 12 - 150 für eine Zielpopulation von 53 (obere Grenze) in der GKV-Population (49).

**Angabe zur Unsicherheit der Schätzung der Patienten in der Zielpopulation für Zynteglo™**

Insgesamt besteht eine hohe Unsicherheit in der Herleitung der Zielpopulation, da nicht für alle Kriterien im Anwendungsgebiet Daten systematisch erfasst werden und kaum Literatur verfügbar ist. Daher wurden für eine möglichst präzise Herleitung der Patientenpopulation in der GKV in Deutschland Publikationen herangezogen und diese Annahmen übertragen.

**3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel)   | Bezeichnung der Patientengruppe<br>mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen   | Ausmaß des<br>Zusatznutzens | Anzahl der<br>Patienten in<br>der GKV                      |
|--|--|-----------------------------|--|
| Zynteglo™  | Patienten im Alter ab 12 Jahren mit TDT, die keinen $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine HSZT geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht | erheblich                   | 49 [95 % KI:<br>10 - 145]<br>bis 53 [95 % KI:<br>12 - 150] |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; HSZ: Hämatopoetische Stammzellen; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; KI: Konfidenzintervall; TDT: Transfusionsabhängige $\beta$ -Thalassämie |  |                             |  |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der Zielpopulation. Die Größe der Zielpopulation wurde, wie unter Abschnitt 3.2.3 beschrieben, berechnet. Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde auf der Basis der Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207, sowie der zusätzlichen Evidenz durch die weiteren zulassungsbegründenden Studien HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303 bewertet (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4).

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe*

*Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden die verfügbaren Leitlinien zur Erkrankung sowie, nach händischer Literaturrecherche im Internet, relevante Quellen zur Pathophysiologie, Symptomatik, Therapie und zur Epidemiologie der Erkrankung selektiert und verwendet. Zur Darstellung epidemiologischer Daten zur Inzidenz und Prävalenz der  $\beta$ -Thalassämie in Deutschland wurden die Ergebnisse einer GKV-Routinedatenanalyse der InGef-Forschungsdatenbank herangezogen.

Für die Herleitung des Anteils an GKV-Versicherten in der Zielpopulation von Zynteglo™ in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 wurde ebenfalls die GKV-Routinedatenanalyse der InGef-Forschungsdatenbank herangezogen. Des Weiteren wurden Daten des Destatis zur deutschen Gesamtbevölkerung sowie publizierte Informationen zu der Verfügbarkeit von HLA-kompatiblen, verwandten Spendern und der Häufigkeit des  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyps bzw. des non-  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyps bei Patienten mit TDT berücksichtigt.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver der Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. Genet Med. 2010;12(2):61-76.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Beta Thalassämie 2012. [Access Date: 23.09.2019].
3. Weatherall DJ. The genetic control of protein synthesis: The haemoglobin model. J Clin Pathol Suppl. 1974;8:1-11.
4. Kohne E, Kleihauer E. Hemoglobinopathies: a longitudinal study over four decades. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(5):65-71.
5. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT), 3rd edition: Thalassaemia International Federation; 2014.
6. Taher A, Vichinsky E, Musallam K, Cappellini MD, Viprakasit V. In: Weatherall D, editor. Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT). Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2013.
7. Staikou C, Stavroulakis E, Karmanioliou I. A narrative review of peri-operative management of patients with thalassaemia. Anaesthesia. 2014;69(5):494-510.
8. Taher AT, Radwan A, Viprakasit V. When to consider transfusion therapy for patients with non-transfusion-dependent thalassaemia. Vox sanguinis. 2015;108(1):1-10.
9. Borgna-Pignatti C. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. haematologica. 2004;89(10):1187-93.
10. Cario H. Beta ( $\beta$ )-Thalassämie. Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; 2012.
11. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Exjade. 2017.
12. Apotex Europe B.V. Fachinformation Ferriprox. 2017.
13. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Desferal®. 2017.

14. Cario H, Kohne E. Leitlinie AWMF 025/017 Thalassämie. 2016. [Access Date: 23.09.2019].
15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch. 2017. [Access Date: 23.09.2019].
16. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 2014.
17. Müller MM, Geisen C, Zacharowski K, Tonn T, Seifried E. Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Deutsches Ärzteblatt. 2015;112(29-30):507-18.
18. Paul-Ehrlich-Institut. Haemovigilance report of the Paul-Ehrlich-Institut. Assessment of the reports of serious adverse transfusion reactions pursuant to section 63i AMG (German Medicines Act). 2015.
19. Offergeld R, Stark K, Hamouda O. Infektionen bei Blutspendern. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz. 2003;46:775-9.
20. Chamberland ME, Alter HJ, Busch MP, Nemo G, Ricketts M. Emerging infectious disease issues in blood safety. Emerging infectious diseases. 2001;7(3 Suppl):552-3.
21. Guertler L. Virus safety of human blood, plasma, and derived products. Thrombosis research. 2002;107 Suppl 1:S39-45.
22. Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. JAMA. 2003;289(8):959-62.
23. Cario H. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien. AWMF online; 2015. [Access Date: 23.09.2019].
24. Borgna-Pignatti C. The life of patients with thalassemia major. Haematologica. 2010;95(3):345-8.
25. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2\* cardiovascular magnetic resonance. Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. 2008;10:42.
26. Ladis V, Chouliaras G, Berdoukas V, Chatziliami A, Fragodimitri C, Karabatsos F, et al. Survival in a large cohort of Greek patients with transfusion-dependent beta thalassaemia and mortality ratios compared to the general population. European Journal of Haematology. 2011;86(4):332-8.
27. bluebird bio Inc. Analyses of Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia Patients Based on Hospital Episode Statistics Database (England). 2018.
28. Finke J. Allogene Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation. Universitätsklinikum Freiburg; 2014.
29. Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? Haematologica. 2016;101(6):680-7.
30. Marziali M, Isgro A, Gaziev J, Lucarelli G. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia and sickle cell disease. Unicenter experience in a multi-ethnic population. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2009;1(1):e2009027.
31. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. Haematologica. 2014;99(5):811-20.
32. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie: Spenderauswahl. Allogene Stammzelltransplantation. 2018. [Access Date: 23.09.2019].

33. 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):536-41.
34. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Konditionierung. Allogene Stammzelltransplantation. 2016. [Access Date: 23.09.2019].
35. Sabloff M, Mammen C, Wang Z, Logan BR, Ghavamzadeh A, Li C-H, et al. HLA-matched sibling bone marrow transplantation for  $\beta$ -thalassemia major. *Blood.* 2011;117(5):1745-50.
36. Gaziev J, Sodani P, Polchi P, Andreani M, Lucarelli G. Bone marrow transplantation in adults with thalassemia: Treatment and long-term follow-up. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:196-205.
37. Lucarelli G, Isgro A, Sodani P, Gaziev J. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia and sickle cell anemia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine.* 2012;2(5):a011825.
38. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Graft-versus-Host Erkrankung, akut. 2017. [Access Date: 23.09.2019].
39. Kontoyiannis DP. Infections following allogeneic stem cell transplantation: New concepts, improved insights, and renewed hope for better outcomes. *Virulence.* 2016;7(8):898-900.
40. Mattsson J, Ringden O, Storb R. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* 2008;14(1 Suppl 1):165-70.
41. bluebird bio (Netherlands) B.V. Fachinformation: Zynteglo 1,2–20  $\times 10^6$  Zellen/ml Infusionsdispersion. 2019.
42. Javanbakht M, Keshtkaran A, Shabaninejad H, Karami H, Zakerinia M, Delavari S. Comparison of Blood Transfusion Plus Chelation Therapy and Bone Marrow Transplantation in Patients with beta-Thalassemia: Application of SF-36, EQ-5D, and Visual Analogue Scale Measures. *Int J Health Policy Manag.* 2015;4(11):733-40.
43. Cappellini MD, Porter JB, Viprakasit V, Taher AT. A paradigm shift on beta-thalassaemia treatment: How will we manage this old disease with new therapies? *Blood Rev.* 2018;32(4):300-11.
44. Borchert K, Krinke K-S, Röhrkaste J, Braun S, (Xcenda GmbH). Analyse der Inzidenz und Prävalenz der Beta-Thalassämie anhand von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Modul 3 des AMNOG-Dossiers zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Zynteglo. 2019.
45. Statistisches Bundesamt DESTATIS. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. 2019.
46. Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2016;25(1):106-9.
47. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2005 bis 2018. Kennzahlen und Faustformeln. 2018.
48. Statistisches Bundesamt DESTATIS. Bevölkerungsstand - Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf. 2019 [Access Date: 01.10.2019. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>].
49. Dunningan K. Confidence Interval Calculation for Binomial Proportions. 2008.

50. Statistisches Bundesamt DESTATIS. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung 2019 [Access Date: 30.09.2019. Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleErgebnis/12421-0001>].
51. Alavi S, Sadeghi E, Ashenagar A. Efficacy and safety of combined oral iron chelation therapy with deferasirox and deferiprone in a patient with beta-thalassemia major and persistent iron overload Blood Res. 2014;49(1):72-3.
52. Danjou F, Francavilla M, Anni F, Satta S, Demartis FR, Perseu L, et al. A genetic score for the prediction of beta-thalassemia severity. Haematologica. 2015;100(4):452-7.
53. Barberio G, Ivaldi G. Le emoglobinopatie in Italia. Parte I: Nosografia clinica ed epidemiologia. biochimica clinica,. 2016;40(2).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-12 bis Tabelle 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.2.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus   | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|---|---|--|--|---|
| Zynteglo™   | Alle Patienten im Anwendungsgebiet              | Einmalgabe<br>≥ 5 x 10 <sup>6</sup> Zellen/kg;<br>intravenöse<br>Infusion <sup>a</sup> | Einmalige<br>Gabe                                      | 1 Tag   |
| Vergleichstherapie <sup>b</sup>   | Nicht zutreffend.                               |  |  |   |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Minimal empfohlene Dosis gemäß Fachinformation<br/> b: Zynteglo™ ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>ggf.: Gegebenenfalls; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; HSZ: Hämatopoetische Stammzellen; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; kg: Kilogramm; SGB: Sozialgesetzbuch; TDT: Transfusionsabhängige <math>\beta</math>-Thalassämie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> |   |  |  |   |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-12 zur Zielpopulation und zur Behandlung mit Zynteglo™ wurden der Fachinformation von Zynteglo™ entnommen (1).

Die empfohlene Mindestdosis von Zynteglo™ beträgt 5 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg und wird einmalig mittels intravenöser Infusion verabreicht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe | Behandlungsmodus   | Behandlungstage pro<br>Patient pro Jahr<br>(ggf. Spanne) |
|---|---|--|--|
| Zynteglo™   | Alle Patienten im<br>Anwendungsgebiet                 | Einmalgabe<br>≥ 5 x 10 <sup>6</sup> Zellen/kg;<br>intravenöse Infusion | 1 Tag  |
| Vergleichstherapie <sup>a</sup>   | Nicht zutreffend.                                     |  |  |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Zynteglo™ ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt</p> <p>HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; HSZ: Hämatopoetische Stammzellen; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; kg: Kilogramm; SGB: Sozialgesetzbuch; TDT: Transfusionsabhängige <math>\beta</math>-Thalassämie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> |   |  |  |

Gemäß den Angaben der Fachinformation von Zynteglo™ erfolgt die Behandlung einmalig (1). Demnach umfasst die Behandlung mit Zynteglo™ insgesamt einen Behandlungstag und es fallen in den nachfolgenden Jahren keine weiteren Behandlungstage an.

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)                      | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)<br>(DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|---|---|--|---|--|
| Zynteglo™   | Alle Patienten im Anwendungsgebiet              | 1 Tag  | Einmalige Infusion von $\geq 5 \times 10^6$ Zellen/kg | Eine einmalige Infusion von $\geq 5 \times 10^6$ Zellen/kg   |
| Vergleichstherapie <sup>a</sup>   | Nicht zutreffend.                               |  |   |  |
| <p>a: Zynteglo™ ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>DDD: Defined Daily Dose; ggf: Gegebenenfalls; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; HSZ: Hämatopoetische Stammzellen; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; kg: Kilogramm; SGB: Sozialgesetzbuch; TDT: Transfusionsabhängige <math>\beta</math>-Thalassämie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> |   |  |   |  |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

In der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (Defined Daily Dose, DDD) der WHO ist für Zynteglo™ zum aktuellsten Stand vom 25.7.2019 keine DDD angegeben. Auch in der Publikation des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiO) „Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt“ finden sich für Deutschland keine Angaben zu Zynteglo™ (2). Daher wird der Verbrauch anhand der Fachinformation dargestellt.

Zynteglo™ wird für die Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet als einmalige intravenöse Infusion von  $\geq 5 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg verabreicht (1). Die Minimaldosierung ist in Abhängigkeit des Gewichtes des Patienten, es werden jedoch gemäß Fachinformation keine Dosisanpassungen zwischen Kindern und Erwachsenen oder besonderen Patientengruppen vorgenommen.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) <sup>a</sup> | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|--|---|
| Fall 1: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels ohne ergebnisorientiertes Vertragsmodell  |  |   |
| Zynteglo™   | Jahr 1: 1.874.250,00   | Jahr 1: 1.874.250,00  |
|   | Folgejahre: 0,00   | Folgejahre: 0,00  |
| Fall 2: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels mit einem geplanten 5-Jahres ergebnisorientierten Vertragsmodell  |  |   |
| Zynteglo™   | Jahr 1: 374.850,00   | Jahr 1: 374.850,00  |
|   | Jahr 2: 374.850,00   | Jahr 2: 374.850,00  |
|   | Jahr 3: 374.850,00   | Jahr 3: 374.850,00  |
|   | Jahr 4: 374.850,00   | Jahr 4: 374.850,00  |
|   | Jahr 5: 374.850,00   | Jahr 5: 374.850,00  |
|   | Folgejahre: 0,00   | Folgejahre: 0,00  |
| Vergleichstherapie <sup>b</sup>   | Nicht zutreffend.  |   |
| <p>a: Der Apothekenabgabepreis von Zynteglo™ setzt sich aus dem Herstellerabgabepreis zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer zusammen.</p> <p>b: Zynteglo™ ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> |  |   |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels werden auf Basis des Herstellerabgabepreises (HAP) berechnet. Nach heutigem Kenntnisstand ist Zynteglo™ mehrwertsteuerpflichtig. Das zu bewertende Arzneimittel wird aus den eigenen Stammzellen des Patienten individuell für jeden Patienten hergestellt und ausschließlich direkt an das behandelnde Krankenhaus für diesen individuellen Patienten geliefert, daher entfallen Großhandelszuschlag und Herstellerrabatt.

Für die Behandlung mit Zynteglo™ wird mit teilnehmenden Krankenkassen ein ergebnisorientiertes 5-Jahreszahlungsmodell mit dem Ziel der ergebnisorientierten Risikoverteilung zwischen Krankenkasse und pharmazeutischem Unternehmer vereinbart. Die Kosten von Zynteglo™ werden - solange die Patienten transfusionsunabhängig bleiben - über fünf Jahre verteilt, so dass in den Jahren 1-5 jeweils 374.850,00 € anfallen, während ab Jahr sechs keine Kosten mehr anfallen.

### **3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung   | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|---|---|---|--|---|
| <b>Generelle Untersuchungen</b>   |   |   |  |   |
| Zynteglo™   | Alle Patienten im Anwendungsgebiet              | Leberwerte (GOT, GPT, Gamma-GT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin) <sup>a</sup>   | 1  | 1   |
|   |   | Nierenwerte (Kreatinin) <sup>b</sup>  | 1  | 1   |
|   |   | Infektionsmarker (Anti-HIV1, Anti-HIV2, Anti-HTLV-1, Anti-HTLV-2) <sup>c</sup>    | 1  | 1   |
|   |   | Untersuchung Thoraxorgane mittels MRT <sup>d</sup>                                | 1  | 1   |
|   |   | Untersuchung Abdominalorgane und Becken mittels MRT <sup>e</sup>                  | 1  | 1   |
|   |   | Schwangerschaftsnachweis <sup>f</sup>   | 3  | 3   |
|   |   | Hämoglobin <sup>g</sup>   | 8  | 8   |
| <b>Maßnahmen gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation</b>                                |   |   |  |   |
| Mobilisierung und Apherese für die Gewinnung CD34 <sup>+</sup> -Stammzellen (je Zyklus) |   |   |  |   |
| Zynteglo™   | Alle Patienten im Anwendungsgebiet              | Stationäre Aufnahme zur Stammzellentnahme (Mobilisierung und Apherese)            | 1  | 1   |
|   |   | Plerixafor  | 1  | 1   |
|   |   | Filgrastim  | 1  | 1   |
| Konditionierung und Infusion von Zynteglo™  |   |   |  |   |
| Zynteglo™   | Alle Patienten im Anwendungsgebiet              | Stationäre Aufnahme zur myeloablativen Konditionierung und Infusion von Zynteglo™ | 1  | 1   |
|   |   | Busulfan  | 1  | 1   |
| Vergleichstherapie <sup>h</sup>   | Nicht zutreffend.                               |   |  |   |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|---|---|---|--|---|
| <p>a: Vor der Behandlung mit Zynteglo™ muss der Patient auf Leberfunktionsstörung hin untersucht werden, um die Eignung zur HSZT festzustellen.</p> <p>b: Vor der Behandlung mit Zynteglo™ muss der Patient auf Nierenfunktionsstörung hin untersucht werden, um die Eignung zur HSZT festzustellen.</p> <p>c: Alle Patienten sollten vor der Mobilisierung und der Apherese auf HIV-1/2 und HTLV V-1/2 getestet werden..</p> <p>d: Eine HSZT mit myeloblativer Konditionierung ist für Patienten mit einer Eisenüberladung des Herzens nicht geeignet. Dies kann mittels MRT festgestellt werden (T2* &lt; 10 msec).</p> <p>e: Ein MRT der Leber sollte gemäß Fachinformation bei allen Patienten vor der myeloablativen Konditionierung durchgeführt werden.</p> <p>f: Ein negativer Schwangerschaftstest muss jeweils vor Durchführung der Mobilisierung, der Konditionierung und der Gabe von Zynteglo™ vorliegen.</p> <p>g: Es wird empfohlen, dass Patienten einen Hb-Wert <math>\geq 11</math> g/dl für 30 Tage vor der myeloablativen Konditionierung beibehalten.</p> <p>h: Zynteglo™ ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt</p> <p>etc.: et cetera; Gamma-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; Hb: Hämoglobin; HIV: Humanes Immundefizienz Virus; HLA: Humanes Leukozyten Antigen; HSZ: Hämatopoetische Stammzellen; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; HTLV: Humanes T-lymphotropes Virus; MRT: Magnetresonanztomographie; msec: Millisekunde; SGB: Sozialgesetzbuch; TDT: Transfusionsabhängige <math>\beta</math>-Thalassämie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> |   |   |  |   |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Behandlung besteht aus vier Schritten: Mobilisierung, Apherese, myeloablative Konditionierung und autologe Stammzelltransplantation von Zynteglo™.

Die Angaben in Tabelle 3-16 beziehen sich auf die Inhalte der Fachinformation für die qualitätsgesicherte Anwendung von Zynteglo™. In der Fachinformation wird nicht vorgegeben, dass die Apherese stationär durchgeführt werden muss, allerdings muss Zynteglo™ in einem qualifizierten Behandlungszentrum durch einen Arzt verabreicht werden, der bereits Erfahrung in der Transplantation von HSZ und der Behandlung von Patienten mit TDT hat (1). Es ist davon auszugehen, dass die Mobilisierung und Apherese im Behandlungsalltag auch ambulant durchgeführt werden.

Die Fachinformation enthält keine Vorgaben über die Art und Dauer der einzusetzenden Arzneimittel für die Mobilisierung, Apherese und Konditionierung. Es wird daher eine patientenindividuelle Entscheidung nach Maßgabe des Arztes und Zulassungsstatus des verwendeten Arzneimittels getroffen. Um jedoch zusätzliche Kosten, die für die GKV bei der Verabreichung von Zynteglo™ anfallen herleiten zu können, werden die in den Studien

verwendeten Wirkstoffe aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation hier dargestellt. Diese patientenindividuellen Leistungen werden in Tabelle 3-16 unter „Maßnahmen gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation“ zusammengefasst (1). Eine Über- oder Unterschätzung der Kosten ist möglich, dennoch soll eine möglichst reale Kosteneinschätzung abgegeben werden.

### **Generelle Untersuchungen**

Eine Überprüfung der Nieren- und Leberfunktion wird empfohlen, um die Eignung zur HSZT festzustellen. Eine Nierenfunktionsstörung ist definiert als Kreatinin-Clearance  $\leq 70$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Zynteglo™ wurde bei Patienten, die positiv auf HIV-1, HIV-2, HTLV-1 oder HTLV-2 (Humanes T-lymphotropes Virus 1 oder 2) getestet wurden, nicht untersucht. Alle Patienten sollten vor der Mobilisierung und der Apherese auf HIV-1/2 und HTLV-1/2 getestet werden.

Aufgrund der häufigen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten können Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie unter einer Eisenüberladung leiden, die die Organe schädigt. Eine HSZT mit myeloblativer Konditionierung ist für Patienten mit einer Eisenüberladung im Herzen nicht geeignet. Dies kann mittels Magnetresonanztomographie (MRT) festgestellt werden (kardiales T2\* < 10 msec). Eine MRT der Leber sollte gemäß Fachinformation aus dem gleichen Grund bei allen Patienten vor der myeloablativen Konditionierung durchgeführt werden. Es wird empfohlen, dass Patienten mit MRT-Ergebnissen, die einen Eisengehalt in der Leber  $\geq 15$  mg/g nachweisen, zur weiteren Beurteilung einer Leberbiopsie unterzogen werden.

Jeweils vor Beginn der Mobilisierung, der Konditionierung und der Verabreichung von Zynteglo™ muss ein Serum-Schwangerschaftstest durchgeführt werden, um eine bestehende Schwangerschaft auszuschließen. Die Kosten für einen Schwangerschaftsnachweis fallen nur bei Patientinnen an. Da dieser jedoch nur geringe Kosten verursacht, wird bei der Hochrechnung auf die Zielpopulation nicht zwischen männlichen und weiblichen Patienten unterschieden und eine Überschätzung der tatsächlichen durch den Schwangerschaftstest entstehenden Kosten in Kauf genommen.

Gemäß Fachinformation wird empfohlen, dass Patienten einen Hb-Wert von  $\geq 11$  g/dl für 30 Tage vor der myeloablativen Konditionierung beibehalten. Es werden keine genauen Zeitangaben vorgerechnet. Für die beispielhafte Kostenberechnung im Dossier wird von einer Untersuchung des Hb-Wertes zweimal in der Woche ausgegangen. Somit fällt diese Position in den 30 Tagen vor der Konditionierung acht Mal an.

### **Maßnahmen nach Abschnitt 5.1 der Fachinformation**

#### ***Mobilisierung und Apherese für die Gewinnung CD34<sup>+</sup>-Stammzellen***

Vor der Herstellung von Zynteglo™ müssen zunächst autologe CD34<sup>+</sup> hämatopoetische Stammzellen isoliert werden. Im Abschnitt 4.2 der Fachinformation wird kein Medikament für die Mobilisierung des Patienten festgelegt, es handelt sich um eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. In den Zulassungsstudien für Zynteglo™ wurden zur Mobilisierung G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) und Plerixafor verwendet,

demnach werden die zusätzlichen GKV-Kosten auf Basis dieser zwei Medikamente beispielhaft berechnet.

Gemäß Fachinformation von Plerixafor beträgt die Dosierung für die Kombinationstherapie mit G-CSF entweder 0,24 mg/kg Körpergewicht oder eine fixe Dosis von 20 mg bei Patienten die höchsten 83 kg wiegen, sowie 0,24 mg/kg Körpergewicht bei Patienten schwerer als 83 kg. In den zulassungsbegründenden Studien wurde 0,24 mg/kg/Tag Plerixafor an den Tagen vier und fünf des Mobilisierungszyklus verabreicht.

In der Fachinformation von Zynteglo™ wird kein bestimmtes G-CSF Präparat empfohlen, auch hier wird die Wahl nach Maßgabe des Arztes getroffen (1). In den zulassungsbegründenden Studien betrug die geplante Dosis von G-CSF bei 10 µg/kg/Tag bei Patienten mit einer Milz und bei 5 µg/kg/Tag bei Patienten ohne Milz und wurde an den Tagen 1 bis 5 der Mobilisierung verabreicht. Beispielhaft werden hier die Kosten für Filgrastim (z. B. Filgrastim HEXAL®) gezeigt, da es sich hier um das wirtschaftlichste Produkt handelt. Laut der Fachinformation von Filgrastim beträgt die Dosierung zur Mobilisierung von Vorläuferzellen aus dem peripheren Blut (peripheral blood progenitor cells, PBPC) bei Patienten, die sich einer myelosuppressiven oder myeloablativen Therapie mit nachfolgender Transplantation autologer PBSC (peripheral blood stem cells) unterziehen, 10 µg/kg/Tag.

Aus dem Aphereseprodukt werden die CD34<sup>+</sup> hämatopoetischen Stammzellen für die HSZT isoliert. Gemäß Fachinformation von Zynteglo™ sollen möglichst 12 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> Zellen/kg isoliert werden. Ein Teil der Stammzellen (mindestens 1,5 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> Zellen/kg) wird für einen medizinischen Notfall aufbewahrt, sogenannte Rescue-Zellen.

### ***Myeloablative Konditionierung***

Vor der Anwendung von Zynteglo™ sollen alle Patienten eine vollständige myeloablative Konditionierung erhalten. Es wird in Abschnitt 4.2 der Fachinformation keine spezifische Empfehlung für ein Arzneimittel für die Konditionierung gegeben, daher erfolgt die Wahl nach Maßgabe des Arztes. In den zulassungsbegründenden Studien wurde die myeloablative Konditionierung mittels Busulfan (z. B. Busulfan-ratiopharm) als intravenöse Infusion durchgeführt. Patienten ab 18 Jahren erhielten dabei eine Dosis von 3,2 mg/kg/Tag als tägliche, dreistündige Infusion für vier Tage (empfohlener AUC-Zielwert: 3.800 - 4.500 µM\*min). Für Patienten von 12 bis 17 Jahren betrug die geplante Busulfan-Dosis 0,8 mg/kg als zweistündige Infusion alle sechs Stunden für insgesamt 16 Dosen (empfohlener AUC-Zielwert 950 - 1.125 µM\*min) (1).

### ***Infusion von Zynteglo™***

Die Infusion von Zynteglo™ erfolgt vergleichbar zu einer normalen intravenösen Infusion und sollte über einen Zeitraum von weniger als 30 min verabreicht werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit - ambulante Behandlung

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung  | Kosten pro Leistung in Euro |
|--|-----------------------------|
| <b>Generelle Untersuchungen</b>  |                             |
| Leberwerte <sup>a</sup> :  |                             |
| Alkalische Phosphatase (EBM 32068)   | 0,25                        |
| GOT (EBM 32069)  | 0,25                        |
| GPT (EBM 32070)  | 0,25                        |
| Gamma-GT (EBM 32071)   | 0,25                        |
| Bilirubin (EBM 32058)  | 0,25                        |
|  | Summe: 1,25                 |
| Nierenwerte <sup>b</sup> :   |                             |
| Kreatinin (EBM 32066)  | 0,25                        |
| Infektionsmarker <sup>c</sup>  |                             |
| Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen mittels Immunoassays (EBM 32575) | 4,45                        |
| Ähnliche Untersuchungen unter Angabe der Antikörperspezifität (EBM 32641) (für HLTV-1 und HLTV-2)  | 11,10                       |
|  | Summe: 15,55                |
| Untersuchung Thoraxorgane mittels MRT (EBM 34430) <sup>d</sup>                                     | 131,28                      |
| Untersuchung Abdominalorgane und Becken mittels MRT (EBM 34441) <sup>e</sup>                       | 131,28                      |
| Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132) <sup>f</sup>  | 1,30                        |
| Hämoglobin (EBM 32038) <sup>g</sup>  | 0,25                        |
| <b>Maßnahmen gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation</b>   |                             |
| Mobilisierung und Apherese für die Gewinnung CD34 <sup>+</sup> -Stammzellen                        |                             |
| Plerixafor   |                             |
| Jugendliche (28,04 mg über zwei Tage, ZE143.06)  | 7.661,37                    |
| Erwachsene (36,96 mg über zwei Tage, ZE143.08)   | 10.534,38                   |
| G-CSF (Filgrastim)   |                             |
| Jugendliche (290 Mio IE über fünf Tage, ZE40.04)   | 73,30                       |
| Erwachsene (385 Mio IE über fünf Tage, ZE40.05)  | 99,17                       |
| Stationäre Aufnahme zur Stammzellentnahme  |                             |
| Jugendliche (DRG A42B)   | 6.455,39                    |
| Erwachsene (DRG A42C)  | 1.676,77                    |
| Konditionierung und Infusion von Zynteglo™   |                             |
| Stationäre Aufnahme zur myeloablativen Konditionierung und Infusion von Zynteglo™                  |                             |
| Jugendliche (DRG A15B)   | 44.312,12                   |
| Erwachsene (DRG A15C)  | 39.140,01                   |

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung   | Kosten pro Leistung in Euro |
|---|-----------------------------|
| Busulfan  |                             |
| Jugendliche (747,52 mg über vier Tage, ZE2019-15014 <sup>h</sup> )  | 3.096,53                    |
| Erwachsene (983,6 mg über vier Tage, ZE2019-15016 <sup>h</sup> )  | 3.941,04                    |
| <p>a: Vor der Behandlung mit Zynteglo™ muss der Patient auf Leberfunktionsstörung hin untersucht werden, um die Eignung zur HSZT festzustellen.</p> <p>b: Vor der Behandlung mit Zynteglo™ muss der Patient auf Nierenfunktionsstörung hin untersucht werden, um die Eignung zur HSZT festzustellen.</p> <p>c: Alle Patienten sollten vor der Mobilisierung und der Apherese auf HIV-1/2 und HTLV-1/2 getestet werden.</p> <p>d: Eine HSZT mit myeloblativer Konditionierung ist für Patienten mit einer Eisenüberladung des Herzens nicht geeignet. Dies kann mittels MRT festgestellt werden (<math>T2^* &lt; 10</math> msec).</p> <p>e: Ein MRT der Leber sollte gemäß Fachinformation bei allen Patienten vor der myeloablativen Konditionierung durchgeführt werden.</p> <p>f: Ein negativer Schwangerschaftstest muss jeweils vor Durchführung der Mobilisierung, der Konditionierung und der Gabe von Zynteglo™ vorliegen.</p> <p>g: Es wird empfohlen, dass Patienten einen Hb-Wert <math>\geq 11</math> g/dl für 30 Tage vor der myeloablativen Konditionierung beibehalten.</p> <p>h: Es handelt sich bei den Kosten zu Busulfan und ein individuell verhandeltes Zusatzentgelt. Die Kosten unterscheiden sich zwischen den Zentren. Hier wird beispielhaft der freizugängliche Entgelttarif der Charité zugrunde gelegt.</p> <p>Ref.: (3-5)</p> <p>DRG: Disease Related Group; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Hb: Hämoglobin; HIV: Humanes Immundefizienz Virus; HTLV: Humanes T-lymphotropes Virus; IE: Internationale Einheiten; mg: Milligramm; Mio: Millionen; MRT: Magnetresonanztomographie; ZE: Zusatzentgelt</p> |                             |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Wie bereits beschrieben werden die Kosten für die Mobilisierung und Apherese sowie die folgende Konditionierung und Infusion von Zynteglo™ ausschließlich für den stationären Rahmen dargestellt. Die Vergütung im stationären Sektor erfolgt in Deutschland auf Basis von Fallpauschalen (Disease Related Groups, DRG) in denen alle Leistungen wie Personal, Medikamente und Diagnostik enthalten sind. Die Gruppierung in bestimmte DRG erfolgt anhand von ICD-10 Codes und von Prozeduren (Operationen- und Prozedurenschlüssel, OPS) während des stationären Aufenthalts. Besonders teure einzelne Prozeduren oder Medikamente, werden über Zusatzentgelte abgerechnet. Teilweise sind teure Prozeduren und Medikamente noch nicht mit festen Euro-Beträgen versehen und die Erstattung wird individuell von den Krankenhäusern mit den Kostenträgern als individuelles Zusatzentgelt oder neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB) verhandelt.

Für die nachfolgende Herleitung der für die GKV zusätzlich anfallenden Kosten im stationären Bereich wird gemäß den Angaben in der Fachinformation der DRG-Fallpauschalenkatalog herangezogen (4). Für das Gruppieren der in Frage kommenden DRG-Codes wurde die Onlineversion des DRG-Groupers der DRG-ResearchGroup benutzt, der die vom Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) zertifizierte Grouping Engine GetDRG nutzt (6). Der Bundesbasisfallwert für 2019 lag bei 3.544,97 €(7). Weiterhin wurde für die vorliegende Gruppierung die ICD-10-GM-Klassifikation und der Operationen- und Prozedurenschlüssel

(OPS) jeweils in der Version 2019 herangezogen (8). Wenn vorliegend wurden für die Anwendung auch Zusatzentgelte herangezogen.

Die exakte Herleitung der Kosten für die Anwendung von Zynteglo™ und der zusätzlich anfallenden Kosten der GKV für die Applikation ist aufgrund von noch nicht im System definierten OPS-Codes und DRGs schwierig. Nichtsdestotrotz wurde mithilfe der Angaben in der Fachinformation versucht eine möglichst präzise Kalkulation der anfallenden Kosten dazustellen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die hier präsentierten Kosten eine Überschätzung darstellen.

Die Berechnung der Kosten erfolgte in dieser Kalkulation anhand von Fallannahmen (Jugendliche von zwölf Jahren, Erwachsene von 20 Jahren), da sich die Abrechnungssystematiken bei gleich gewählten Leistungen altersabhängig unterscheiden. Zu Grunde gelegt wurden hierbei Leitlinienempfehlungen, sofern verfügbar.

In Tabelle 3-17 und im folgenden Text werden die anfallenden zusätzlichen GKV-Leistungen laut Fachinformation dargestellt sowie eine beispielhafte Aufstellung der Kosten im stationären Bereich anhand der in den Studien durchgeführten Prozeduren gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation. Die Grundlage hierfür ist u.a. die oben beschriebene Kostenkalkulation.

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

### **Generelle Untersuchungen**

Die gemäß Fachinformation notwendigen vorbereitenden Untersuchungen sind im vorherigen Abschnitt im erläuternden Text zu Tabelle 3-16 beschrieben. Da es grundsätzlich möglich ist, diese bei einem niedergelassenen Hämatologen oder in der Ambulanz des Transplantationszentrums durchführen zu lassen, werden die Kosten für die generellen Untersuchungen anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) berechnet (3) (Stand: 4. Quartal 2019).

Es ist jedoch möglich, dass einige oder alle Untersuchungen bei stationärer Aufnahme zur Behandlung im Transplantationszentrum durchgeführt werden und dann über Fallpauschalen abgerechnet werden.

### **Kostenberechnung der Maßnahmen gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation**

Zur Berechnung der Kosten wurde je ein jugendlicher und ein erwachsener Patient beispielhaft angenommen. Das Geschlecht hat in der Kostenkalkulation im vorliegenden Fall keine Auswirkung auf die Fallpauschale. Folgende Annahmen wurden zur Gruppierung getroffen:

- Geschlecht: männlich
- Alter: 12 bzw. 20 Jahre
- ICD-10-Code: D56.1  $\beta$ -Thalassämie

### ***Mobilisierung und Apherese für die Gewinnung CD34<sup>+</sup>-Stammzellen***

#### *Arzneimittelkosten der Mobilisierung*

Die Fachinformation gibt keine Empfehlung über die Art und Dauer des zu verwendenden Mobilisierungsregimes. Im Folgenden werden daher die Angaben aus den zulassungs-begründenden Studien beschrieben in Abschnitt 5.1 der Fachinformationen herangezogen. Dort wurde Plerixafor in Kombination mit G-CSF für die Mobilisierung der Patienten verabreicht.

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten für Plerixafor und G-CSF fallen, in Abhängigkeit der verabreichten Gesamtdosis, Zusatzentgelte an. Gemäß Fachinformation von Zynteglo™ betrug die Dosierung von Plerixafor in den pivotalen Studien für die Kombinationstherapie mit G-CSF 0,24 mg/kg Körpergewicht sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche. In den Studien wurde Plerixafor an den Tagen vier und fünf des Mobilisierungszyklus verabreicht.

Da Patienten mit TDT wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben durch Wachstumsverzögerungen eher kleiner und leichter als die Normalbevölkerung sind, werden sie in der Versorgungsrealität eher geringere Dosen der beschriebenen Medikamente benötigen. Da hier dennoch mit Durchschnittsmaßen der deutschen Gesamtbevölkerung gearbeitet wird, sind die hier beschriebenen Kosten überschätzt.

Laut dem Mikrozensus 2017 beträgt das Durchschnittsgewicht für Erwachsene von 18 bis über 75 Jahren 77 kg (9). Somit ergibt sich eine Gesamtdosis von 18,48 mg pro Tag und würde über die gesamte Behandlungsdauer von zwei Tagen (Gesamtdosis 36,96 mg) ein Zusatzentgelt von 10.534,38 € (ZE 143.08, OPS Code 6-005.e7) für erwachsene Patienten auslösen.

Aus der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes für das Jahr 2017 lässt sich für Jugendliche von zwölf bis unter 18 Jahren ein Durchschnittsgewicht von gerundet 58,4 kg bestimmen (10). Jugendliche ab zwölf Jahren erhalten somit im Schnitt eine Dosis von 14,02 mg pro Tag bzw. 28,04 mg über zwei Tage, was einem Zusatzentgelt von 7.661,37 € (ZE143.06, OPS Code 6-005.e5) entspricht.

In der Fachinformation von Zynteglo™ ist die Verwendung eines bestimmten G-CSF Präparates nicht vorgegeben. Beispielhaft werden hier die Kosten für Filgrastim (z.B. Filgrastim HEXAL®) gezeigt, da es sich hier um das wirtschaftlichste Produkt handelt. Gemäß den Angaben in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Zynteglo™ betrug die Dosierung zur Mobilisierung von PBPCs in den Studien 10 µg/kg/Tag (1,0 Mio IE/kg/Tag). Dies würde bei einem Durchschnittsgewicht von 77 kg für einen Erwachsenen einer Dosis von 77 Mio IE/Tag entsprechen. In den Studien wurde G-CSF an fünf Tagen gegeben. Somit ergibt sich eine Gesamtdosis von 385 Mio IE und einem Zusatzentgelt ZE40.05 (OPS 6-002.14) von 99,17 € Für Jugendliche (12 bis < 18 Jahre) mit einem Durchschnittsgewicht von 58,4 kg entspricht dies einer Dosis von 58,4 Mio IE/Tag und, bei einer Gabe an fünf Tagen (Gesamtdosis 292 Mio IE), einem Zusatzentgelt von 73,30 € (ZE40.04, OPS 6-002.13) (4).

### *Stationäre Aufnahme zur Stammzellentnahme*

Die Fachinformation enthält keine Angaben für die stationäre Aufnahme eines Patienten für die Apherese. Wie Eingangs beschrieben ist sowohl die ambulante als auch die stationäre Durchführung möglich. Beispielfähig erfolgt auch für die Apherese die Berechnung der anfallenden Kosten nur für den stationären Sektor.

Für die Apherese wird unter den oben beschriebenen Annahmen zu den Patienten und zur Diagnose der OPS-Code 5-410.10 (Entnahme von hämatopoetischen Stammzellen aus Knochenmark und peripherem Blut zur Transplantation und von peripheren Blutzellen zur Transfusion zur Eigenspende) abgerechnet. Für die Herleitung der Kosten wird eine mittlere Verweildauer von einem Tag angenommen.

Für erwachsene Patienten ergibt sich hieraus die DRG A42C mit einem Erlös von 1.676,77 € und für jugendliche Patienten unter 16 Jahren die DRG A42B mit einem Erlös von 6.455,39 €

### ***Stationäre Behandlung zur myeloablativen Konditionierung und Transplantation***

#### *Arzneimittel zur Konditionierung*

Nach der Herstellung von Zynteglo™ erfolgt die Vorbereitung zur Transplantation (myeloablativ Konditionierung) und die Infusion von Zynteglo™ in spezialisierten Transplantationszentren unter stationärer Aufnahme des Patienten.

In der Fachinformation ist kein Konditionierungsregime vorgeschrieben. Im Folgenden werden daher die in Abschnitt 5.1 der Fachinformation beschriebenen Angaben aus den zulassungsbegründenden Studien herangezogen. Im stationären Bereich kommt für die myeloablativ Konditionierung im Falle der Zynteglo™ Behandlung ein individuell zu vereinbarendes Zusatzentgelt für Busulfan zum Einsatz:

Laut Fachinformation von Zynteglo™ war die geplante Dosis von Busulfan in den zulassungsbegründenden Studien für Erwachsene 3,2 mg/kg/Tag, verabreicht als tägliche, dreistündige Infusion (empfohlener AUC-Zielwert: 3.800 - 4.500  $\mu\text{M} \cdot \text{min}$ ). Dies entspricht einer Gesamtmenge von 985,6 mg bei einem Durchschnittsgewicht von 77 kg ( $3,2 \text{ mg} \times 77 \text{ kg} \times 4 \text{ Tage} = 985,6 \text{ mg}$ ). Für Jugendliche ergibt sich bei einem Durchschnittsgewicht von 58,4 kg für die Altersklasse zwölf bis unter 18 Jahre eine Gesamtmenge von 747,52 mg, die in 16 Einzeldosen über vier Tage verabreicht wird. Da es sich um ein individuell zu vereinbarendes Zusatzentgelt handelt, kann hier kein allgemeines Entgelt angegeben werden. Im öffentlich zugänglichen Krankenhausentgelttarif der Charité wird ein Zusatzentgelt von 3.941,04 € für Erwachsene und von 3.096,53 € für Jugendliche ausgelöst (ZE2019-15016 bzw. ZE2019-15014) (4, 5).

#### *Stationäre Aufnahme zur Konditionierung und Transfusion von Zynteglo™*

Nach der Konditionierung erfolgt die Verabreichung von Zynteglo™ intravenös in einem Zeitraum von weniger als 30 Minuten. Für die Transfusion autologer Stammzellen wird der OPS-Code 8-805.00 angegeben. In den zulassungsbegründenden Studien waren die Patienten im Mittel 45 Tage im Krankenhaus. Aus diesen Angaben resultiert die Gruppierung in der DRG

A15C mit einem Erlös von 39.140,01 € für erwachsene Patienten und in der DRG A15B mit einem Erlös von 44.312,12 € für jugendliche Patienten.

*Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung                             | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro |
|--|---|---|---|--|
| <b>Generelle Untersuchungen</b>  |   |   |   |  |
| Zynteglo™  | Alle Patienten im Anwendungsgebiet              | Leberwerte (GOT, GPT, Gamma-GT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin) <sup>a</sup> | 1,25                                      | 61,25 bis 66,25  |
|  |   | Nierenwerte (Kreatinin) <sup>b</sup>  | 0,25                                      | 12,25 bis 13,25  |
|  |   | Infektionsmarker (Anti-HIV1, Anti-HIV2, Anti-HTLV-1, Anti-HTLV-2) <sup>c</sup>  | 15,55                                     | 761,95 bis 824,15  |
|  |   | Untersuchung Thoraxorgane mittels MRT <sup>d</sup>                              | 131,28                                    | 6.432,72 bis 6.957,84  |
|  |   | Untersuchung Abdominalorgane und Becken mittels MRT <sup>e</sup>                | 131,28                                    | 6.432,72 bis 6.957,84  |
|  |   | Schwangerschaftsnachweis <sup>f</sup>   | 3,90                                      | 191,10 bis 206,70  |
|  |   | Hämoglobin <sup>g</sup>   | 2,00                                      | 98,00 bis 106,00   |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung                               | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro |
|--|---|---|---|--|
| <b>Maßnahmen gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation</b>   |   |   |   |  |
| Mobilisierung und Apherese für die Gewinnung CD34 <sup>+</sup> -Stammzellen (je Zyklus)  |   |   |   |  |
| Zynteglo™  | Alle Patienten im Anwendungsgebiet              | Mobilisierung   |   |  |
|  |   | Plerixafor<br>Jugendliche (ZE143.06)  | 7.661,37                                  | 375.407,13 bis 558.322,14  |
|  |   | Erwachsene (ZE143.04)   | 10.534,38                                 |  |
|  |   | Filgrastim<br>Jugendliche (ZE40.04)   | 73,30                                     | 3.591,70 bis 5.256,01  |
|  |   | Erwachsene (ZE40.05)  | 99,17                                     |  |
|  |   | Stationäre Aufnahme zur Stammzellentnahme   |   |  |
| Jugendliche (DRG A42B)   | 6.455,39  | 82.161,73 bis 342.135,67  |   |  |
| Erwachsene (DRG A42C)  | 1.676,77  |   |   |  |
| Konditionierung und Infusion von Zynteglo™   |   |   |   |  |
| Zynteglo™  | Alle Patienten im Anwendungsgebiet              | Stationäre Aufnahme zur myeloablativen Konditionierung und Infusion von Zynteglo™ |   |  |
|  |   | Jugendliche (DRG A15B)  | 44.312,12                                 | 1.917.860,49 bis 2.348.542,36  |
|  |   | Erwachsene (DRG A15C)   | 39.140,01                                 |  |
|  |   | Busulfan<br>Jugendliche (ZE2019-15014)  | 3.096,53                                  | 151.729,97 bis 208.875,12  |
| Erwachsene (ZE2019-15016)  | 3.941,04  |   |   |  |
| Vergleichstherapie <sup>b</sup>  | Nicht zutreffend.                               |   |   |  |
| <p>a: Vor der Behandlung mit Zynteglo™ muss der Patient auf Leberfunktionsstörung hin untersucht werden, um die Eignung zur HSZT festzustellen.</p> <p>b: Vor der Behandlung mit Zynteglo™ muss der Patient auf Nierenfunktionsstörung hin untersucht werden, um die Eignung zur HSZT festzustellen.</p> <p>c: Alle Patienten sollten vor der Mobilisierung und der Apherese auf HIV-1/2 und HTLV-1/2 getestet werden.</p> <p>d: Eine HSZT mit myeloblativer Konditionierung ist für Patienten mit einer Eisenüberladung des Herzens nicht geeignet. Dies kann mittels MRT festgestellt werden (T2* &lt; 10 msec).</p> |   |   |   |  |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro |
|--|---|---|---|--|
| <p>e: Ein MRT der Leber sollte gemäß Fachinformation bei allen Patienten vor der myeloablativen Konditionierung durchgeführt werden.</p> <p>f: Ein negativer Schwangerschaftstest muss jeweils vor Durchführung der Mobilisierung, der Konditionierung und der Gabe von Zynteglo™ vorliegen. Die Kosten werden für die gesamte Zielpopulation dargestellt, obwohl der Schwangerschaftsnachweis nur bei Patientinnen anfällt.</p> <p>g: Es wird empfohlen, dass Patienten einen Hb-Wert <math>\geq 11</math> g/dl für 30 Tage vor der myeloablativen Konditionierung beibehalten</p> <p>h: Zynteglo™ ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Ref.: (3-5)</p> <p>Gamma-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; Hb: Hämoglobin; HIV: Humanes Immundefizienz Virus; HSZ: Hämatopoetische Stammzellen; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; HTLV: Humanes T-lymphotropes Virus; MRT: Magnetresonanztomographie; SGB: Sozialgesetzbuch; TDT: Transfusionsabhängige <math>\beta</math>-Thalassämie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> |   |   |   |  |

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                        | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro  | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a, b</sup>   |
|---|---|---|--|
| <b>Fall 1: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels ohne Rabattverträge</b>                                    |   |   |  |
| Zynteglo™   | Alle Patienten im Anwendungsgebiet              | <u>Arzneimittel:</u><br>1.874.250,00<br><br><u>Zusatzkosten der GKV:</u><br>Jugendliche: 61.884,22<br>Erwachsene: 55.676,88<br><br><u>Summe:</u><br>Jugendliche: 1.936.134,22<br>Erwachsene: 1.929.926,88 | <u>Arzneimittel:</u><br>91.838.250,00 bis<br>99.335.250,00<br><br><u>Zusatzkosten der GKV:</u><br>2.544.741,01 bis<br>3.478.263,33<br><br><u>Summe:</u><br>94.382.991,01 bis<br>102.813.513,33 |
| <b>Fall 2: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels mit einem 5-Jahres ergebnisorientierten Vertragsmodell</b> |   |   |  |
| Zynteglo™   | Alle Patienten im Anwendungsgebiet              | Jahr 1  |  |
|   |   | <u>Arzneimittel:</u><br>374.850,00<br><br><u>Zusatzkosten der GKV:</u><br>Jugendliche: 61.884,22<br>Erwachsene: 55.676,88<br><br><u>Summe:</u><br>Jugendliche: 436.734,22<br>Erwachsene: 430.526,88       | <u>Arzneimittel:</u><br>18.367.650,00 bis<br>19.867.050,00<br><br><u>Zusatzkosten der GKV:</u><br>2.544.741,01 bis<br>3.478.263,33<br><br><u>Summe:</u><br>20.912.391,01 bis<br>23.345.313,33  |
|   |   | Jahr 2  |  |
|   |   | <u>Arzneimittel:</u><br>374.850,00<br><br><u>Zusatzkosten der GKV:</u><br>Jugendliche: 0,00<br>Erwachsene: 0,00<br><br><u>Summe:</u><br>374.850,00  | <u>Arzneimittel:</u><br>18.367.650,00 bis<br>19.867.050,00<br><br><u>Zusatzkosten der GKV:</u><br>0,00<br><br><u>Summe:</u><br>18.367.650,00 bis<br>19.867.050,00                              |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro   | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a, b</sup>  |  |  |
|--|---|--|---|--|--|
|  |   | Jahr 3   |   |  |  |
|  |   | <u>Arzneimittel:</u><br>374.850,00<br><br><u>Zusatzkosten der GKV:</u><br>Jugendliche: 0,00<br>Erwachsene: 0,00<br><br><u>Summe:</u><br>374.850,00 | <u>Arzneimittel:</u><br>18.367.650,00 bis<br>19.867.050,00<br><br><u>Zusatzkosten der GKV:</u><br>0,00<br><br><u>Summe:</u><br>18.367.650,00 bis<br>19.867.050,00 |  |  |
|  |   | Jahr 4   |   |  |  |
|  |   | <u>Arzneimittel:</u><br>374.850,00   | <u>Arzneimittel:</u><br>18.367.650,00 bis<br>19.867.050,00  |  |  |
|  |   | <u>Zusatzkosten der GKV:</u><br>Jugendliche: 0,00<br>Erwachsene: 0,00<br><br><u>Summe:</u><br>374.850,00   | <u>Zusatzkosten der GKV:</u><br>0,00<br><br><u>Summe:</u><br>18.367.650,00 bis<br>19.867.050,00   |  |  |
|  |   | Jahr 5   |   |  |  |
|  |   | <u>Arzneimittel:</u><br>374.850,00   | <u>Arzneimittel:</u><br>18.367.650,00 bis<br>19.867.050,00  |  |  |
|  |   | <u>Zusatzkosten der GKV:</u><br>Jugendliche: 0,00<br>Erwachsene: 0,00<br><br><u>Summe:</u><br>374.850,00   | <u>Zusatzkosten der GKV:</u><br>0,00<br><br><u>Summe:</u><br>18.367.650,00 bis<br>19.867.050,00   |  |  |
|  |   | Folgejahre   |   |  |  |
|  |   | <u>Arzneimittel:</u><br>0,00<br><br><u>Zusatzkosten der GKV:</u><br>Jugendliche: 0,00<br>Erwachsene: 0,00<br><br><u>Summe:</u><br>0,00             | <u>Arzneimittel:</u><br>0,00<br><br><u>Zusatzkosten der GKV:</u><br>0,00<br><br><u>Summe:</u><br>0,00   |  |  |
|  |   | Vergleichstherapie <sup>c</sup>  | Nicht zutreffend.   |  |  |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a, b</sup> |
|--|---|--|--|
| <p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die GKV-Zielpopulation umfasst 49 bis 53 Patienten.</p> <p>c: Zynteglo™ ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; HSZ: Hämatopoetische Stammzellen; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; SGB: Sozialgesetzbuch; TDT: Transfusionsabhängige <math>\beta</math>-Thalassämie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> |   |  |  |

Für die Hochrechnung der Kosten auf die gesamte Zielpopulation wurden die in Abschnitt 3.3.3 entwickelten Arzneimittel-Kosten und die in Abschnitt 3.3.4 entwickelten Spannen für die zusätzlichen GKV-Leistungen jeweils mit der oberen bzw. unteren Spanne der Zielpopulation (49 bis 53 Patienten, Abschnitt 3.2.4) multipliziert. Hierbei sind die höheren bzw. niedrigeren Kosten nicht immer den Jugendlichen bzw. Erwachsenen zuzuordnen. So werden jugendliche Patienten einer DRG mit höherem Schweregrad und damit höherem Entgelt zugeordnet, erwachsene Patienten benötigen aufgrund ihrer Körpergröße jedoch größere Arzneimittelmengen und es fallen damit höhere Zusatzentgelte an. Für die Hochrechnung der Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen werden also jeweils die niedrigsten Kosten mit der unteren Spanne der Zielpopulation verrechnet und die höheren Kosten mit der oberen Spanne.

Die Gesamtkosten der Behandlung mit Zynteglo™ liegen bei 1.929.926,88 € bis 1.936.134,22 € pro Patient pro Jahr. Für die Behandlung mit Zynteglo™ kann ein 5-Jahres ergebnisorientiertes Modell mit teilnehmenden Krankenkassen vereinbart werden. Die Kosten von Zynteglo™ werden - solange die Patienten transfusionsfrei bleiben - über fünf Jahre verteilt, so dass für das Arzneimittel in den Jahren 1-5 jeweils 374.850,00 € pro Patient anfallen (zuzüglich der Zusatzkosten der GKV von 55.676,88 € bzw. 61.884,22 € in Jahr 1), während die Kosten ab Jahr sechs 0,00 € betragen.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser*

*Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Daten zu den Versorgungsanteilen in der GKV-Zielpopulation liegen nicht vor. Grundsätzlich kommen alle Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Behandlung mit Zynteglo™ infrage, solange keine Kontraindikation vorliegt. Die Verabreichung von Zynteglo™ muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum durch Ärzte durchgeführt werden, die bereits Erfahrung in der Transplantation von HSZ und der Behandlung von Patienten mit TDT.

Für die nachfolgenden Angaben zu den Versorgungsanteilen wird auf die Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 Bezug genommen. Die geschätzte Anzahl von Patienten innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes von Zynteglo™ in der GKV, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, wurde im Abschnitt 3.2.4 mit 49 Patienten [95 % KI: 10-145] bis 53 Patienten berechnet [95 % KI: 12-150].

Die genaue Patientenauswahl gemäß Anwendungsgebiet, als auch die eingeschränkte Anwendung in hochqualifizierten Transplantationszentren reduziert die tatsächliche Anzahl an Patienten weiter.

Bei der Beurteilung der Eignung für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation wird grundsätzlich der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten bewertet. Dazu zählen bei Patienten mit TDT das Ausmaß der Komorbiditäten aufgrund der krankheits- und therapiebedingten Eisenüberladung und der damit einhergehenden Organschäden. Auch ist zu berücksichtigen, ob Kontraindikationen gegenüber den vorbereitenden Maßnahmen der Transplantation vorliegen, wobei insbesondere die vorhergehende myeloablative Konditionierung zu nennen ist. Unter Berücksichtigung der Spezifikationen im Anwendungsgebiet hinsichtlich der Eignung der Patienten für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation kann daher davon ausgegangen werden, dass die Anzahl an zu behandelnden Patienten mit Zynteglo™ im Versorgungsalltag wesentlich kleiner wird.

In der Fachinformation von Zynteglo™ werden besonders relevante Komorbiditäten, die zu einem Ausschluss der Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation führen, unter dem Punkt 4.4 (Risiken im Zusammenhang mit TDT und Eisenüberladung) speziell aufgeführt. Hierzu zählen eine signifikant fortgeschrittene Lebererkrankung aufgrund der Eisenüberladung des Organs, die mit einem erhöhten Risiko einer transplantationsbedingten Toxizität assoziiert ist (11) sowie eine starke Beeinträchtigung des Herzens (kardialer T2\* < 10 ms) aufgrund eines stark erhöhten Eisengehalts im Herzen, die grundsätzlich mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden ist (12). Da die krankheits- und therapiebedingte Eisenüberladung und die damit einhergehenden Organschäden der Patienten mit TDT über die Zeit stetig zunimmt, kann davon ausgegangen werden, dass insbesondere Patienten mittleren Alters aufgrund der Komorbiditäten nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. Idealerweise sollten die Patienten mit TDT für eine erfolgreiche autologe Stammzelltransplantation die Volljährigkeit noch nicht erreicht haben (persönliche Kommunikation mit Fachexperten).

Des Weiteren zeigten Studien, dass das Risiko für Patienten über 50 Jahren nach einer autologen Stammzelltransplantation mit einer myeloablativen Konditionierung mit Busulfan zu versterben im Vergleich zu Patienten unter 50 Jahren erhöht ist, und zwar unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung (13, 14).

Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen der Zielpopulation von Zynteglo™ kann davon ausgegangen werden, dass die Anzahl an Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, die mit Zynteglo™ behandelt werden, deutlich kleiner ist als in Abschnitt 3.2.4 berechnet und angegeben.

### **Patienten mit Kontraindikationen**

Gemäß den Angaben der Fachinformation von Zynteglo™ sind Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels kontraindiziert (1). Des Weiteren sind schwangere oder stillende Frauen von der Behandlung mit Zynteglo™ ausgeschlossen, sowie Patienten, die eine vorherige Behandlung mit einer hämatopoetischen Stammzell-Gentherapie erhalten haben (1). Der Anteil an Patienten mit diesen Kontraindikationen wird als vernachlässigbar betrachtet.

Darüber hinaus müssen Gegenanzeigen für die Mobilisierungswirkstoffe und den Wirkstoff für die myeloablativ Konditionierung im Rahmen der Behandlung mit Zynteglo™ berücksichtigt werden (1).

### **Therapieabbrüche**

Bei der Behandlung mit Zynteglo™ handelt es sich um eine einmalige intravenöse Infusion. Therapieabbrüche sind daher nicht möglich.

### **Stationärer Versorgungsbereich**

Die Therapie mit Zynteglo™ erfolgt ausschließlich stationär. Lediglich die Mobilisierung und Apherese zur Stammzellentnahme können auch ambulant erfolgen. Gemäß den Angaben der Fachinformation muss Zynteglo™ in einem qualifizierten Behandlungszentrum durch einen Arzt verabreicht werden, der bereits Erfahrung in der Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen und der Behandlung von Patienten mit TDT hat (1). Des Weiteren steht Zynteglo™ nur durch von bluebird bio qualifizierte Behandlungszentren zur Verfügung, um die Rückverfolgung der Zellen des Patienten und des hergestellten Arzneimittels zwischen dem behandelnden Krankenhaus und der Produktionsstätte sicherzustellen. Die Auswahl von Behandlungszentren erfolgt gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit nationalen Gesundheitsbehörden.

Aus diesen Gründen ist davon auszugehen, dass die Anzahl an Patienten, die mit Zynteglo™ behandelt werden durch die begrenzte Anzahl an qualifizierte Behandlungszentren beschränkt wird.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die in Abschnitt 3.3.5 dargestellten Jahrestherapiekosten von Zynteglo™ wurden für alle Patienten in der GKV berechnet, die eine transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie haben und mindestens zwölf Jahre alt sind. Unter Berücksichtigung der zuvor erläuterten Aspekte hinsichtlich des Ausschlusses von Patienten, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind, sowie der begrenzten Anzahl qualifizierter Zentren zur Durchführung der Therapie mit Zynteglo™, wird abgeleitet, dass nur ein Teil dieser Patienten tatsächlich mit Zynteglo™ behandelt wird. Daher ist anzunehmen, dass die Jahrestherapiekosten in der Versorgungsrealität deutlich geringer sein werden als berechnet und dargestellt. Da keine Angaben zur Anzahl an Patienten mit Kontraindikation, Therapieabbrüchen oder Patientenpräferenzen gemacht werden können, kann die Abweichung zu denen in Abschnitt 3.3.5 dargestellten Jahrestherapiekosten nicht näher beschrieben werden.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Angaben zu den Dosierungsschemata in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 basieren auf den Informationen aus der Fachinformationen von Zynteglo™ (1). Die Verbrauchsangaben wurden aus den Angaben der Fachinformation berechnet (1).

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 waren der EBM-Katalog (Stand: 4. Quartal 2019), der Fallpauschalenkatalog (2019), der DRG-Group der DRG-Research-Group, der OPS (Version 2019) des DIMDI und Angaben des Mikrozensus sowie zum Bundesbasisfallwert (3, 4, 6-10).

Annahmen zur Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils für Zynteglo™ in der Zielindikation beruhen auf Informationen aus der Fachinformation von Zynteglo™ (1).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. bluebird bio (Netherlands) B.V. Fachinformation: Zynteglo 1,2–20 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion. 2019.
2. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019. Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI); 2019.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2019. 2019.
4. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH). Fallpauschalen-Katalog. 2019.
5. Charité - Universitätsmedizin Berlin. DRG-Entgelttarif für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des KHEntgG und Pflegekostentarif im Anwendungsbereich der BPflV sowie Unterrichtung des Patienten gemäß § 8 KHEntgG / §14 BPflV (gültig ab dem 15.08.2019). 2019.
6. DRG-Research-Group. Webgrouper der DRG-Research-Group 2019 [Access Date: 30.09.2019. Available from: [https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com\\_webgrouper&Itemid=112&view=webgrouper](https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com_webgrouper&Itemid=112&view=webgrouper)].
7. GKV-Spitzenverband. Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2019 zwischen dem GKV-Spitzenverband, Berlin, dem Verband der Privaten Krankenversicherung e. V., Köln, – gemeinsam – und der Deutschen Krankenhausgesellschaft e. V., Berlin. 2018.
8. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Operationen- und Prozedurenschlüssel Version 2019 2019 [Access Date: 30.09.2019. Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2019/index.htm>].
9. Statistisches Bundesamt DESTATIS. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2017.
10. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2019 [Access Date: 27.09.2019. Available from: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=223:36855838D>].
11. Jastaniah W, Harmatz P, Pakbaz Z, Fischer R, Vichinsky E, Walters MC. Transfusional iron burden and liver toxicity after bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia and hemoglobinopathies. *Pediatric Blood & Cancer*. 2008;50(2):319-24.
12. Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, Tanner MA, Patel J, et al. Cardiac T2\* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation*. 2009;120(20):1961-8.
13. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(6):749-56.
14. Nagler A, Labopin M, Gorin NC, Ferrara F, Sanz MA, Wu D, et al. Intravenous busulfan for autologous stem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukemia: a survey of 952 patients on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the

European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica. 2014;99(8):1380-6.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Informationen sind der Fachinformation von Zynteglo™ entnommen (1).

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

Die Fachinformation von Zynteglo™ weist keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik auf.

#### **Anforderungen an die Qualifikationen von Ärztinnen und Ärzten**

Zynteglo™ muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum durch einen Arzt/Ärzte verabreicht werden, der/die bereits Erfahrung in der Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen und der Behandlung von Patienten mit TDT haben.

#### **Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung**

Zynteglo™ wird in einem Kryocontainer, der mehrere Metallbehälter enthalten kann, die für einen einzelnen Patienten bestimmt sind, von der Produktionsstätte an die Aufbewahrungseinrichtung des Infusionszentrums verschickt. Jede Metallkassette enthält einen Infusionsbeutel mit Zynteglo™. Die Infusionsbeutel müssen in der/den Metallkassette(n) aufbewahrt werden.

Zynteglo™ muss in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff bei  $\leq -140^{\circ}\text{C}$  bis zum Auftauen und der Verabreichung gelagert werden und hat eine Haltbarkeit von einem Jahr. Nach dem Auftauen ist Zynteglo™ für maximal vier Stunden bei Raumtemperatur ( $20^{\circ}\text{C}$  -  $25^{\circ}\text{C}$ ) haltbar. Bestrahlung könnte zu einer Inaktivierung des Arzneimittels führen. Nach dem Auftauen darf Zynteglo™ nicht wieder eingefroren werden.

Dieses Arzneimittel enthält genetisch modifizierte menschliche Blutzellen. Medizinische Fachkräfte, die Zynteglo™ handhaben, sollten geeignete Vorsichtsmaßnahmen (Tragen von Handschuhen, Schutzkleidung und Augenschutz) treffen, um eine potenzielle Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Das Arzneimittel enthält genetisch modifizierte Zellen. Für nicht verwendete Arzneimittel und Abfallmaterial sollten lokale Richtlinien zur biologischen Sicherheit befolgt werden. Alle Materialien, die in Berührung mit Zynteglo™ gekommen sind (feste und flüssige Abfälle),

sollten als potenziell infektiöse Abfälle in Übereinstimmung mit lokalen Richtlinien zur biologischen Sicherheit gehandhabt und beseitigt werden.

## **Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung**

### ***Mobilisierung und Apherese***

Die Patienten müssen sich einer hämatopoetischen Stammzell-Mobilisierung und nachfolgenden Apherese unterziehen, um CD34<sup>+</sup>-Stammzellen zu gewinnen. Die mindestens zu entnehmende Zielzahl von CD34<sup>+</sup>-Zellen beträgt  $12 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg. Die Entnahme einer CD34<sup>+</sup>-Stammzell-Reserve (Rescue-Zellen) von mindestens  $1,5 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg (bei Gewinnung durch Apherese) oder  $> 1,0 \times 10^8$  kernhaltige Zellen (TNC, total nucleated cells)/kg (bei Gewinnung durch Knochenmarkentnahme) ist erforderlich. Diese Zellen müssen dem Patienten vor der myeloablativen Konditionierung und der Infusion mit Zynteglo™ entnommen und kryokonserviert werden. Die entnommene Reserve kann für eine Notfallbehandlung benötigt werden bei: 1. einer Beeinträchtigung von Zynteglo™ nach Beginn der myeloablativen Konditionierung und vor der Infusion von Zynteglo™, 2. Nichtanwachsen des Transplantats (fehlendes Engraftment) oder 3. einer Transplantatabstoßung nach der Zynteglo™-Infusion.

### ***Konditionierung vor der Behandlung***

Der behandelnde Arzt sollte bestätigen, dass eine HSZT für einen Patienten angezeigt ist, bevor die myeloablativ Konditionierung begonnen wird. Vor der Infusion von Zynteglo™ muss eine vollständige myeloablativ Konditionierung durchgeführt werden. Es wird empfohlen, dass Patienten einen Hb-Wert  $\geq 11$  g/dl für 30 Tage vor der myeloablativ Konditionierung beibehalten. Die Chelattherapie sollte mindestens sieben Tage vor der myeloablativ Konditionierung abgesetzt werden. Die Prophylaxe für eine Lebervenen-Verschlusskrankheit (VOD) wird empfohlen. Abhängig vom für die myeloablativ Konditionierung verwendeten Wirkstoff sollte eine Krampfanfallsprophylaxe in Betracht gezogen werden. Mit der myeloablativ Konditionierung sollte nicht begonnen werden, bevor nicht der vollständige Satz von Infusionsbeuteln, die die Zynteglo™-Gesamtdosis darstellen, erhalten und am Verabreichungsort gelagert wurde sowie die Verfügbarkeit der entnommenen Reserve bestätigt wurde.

### ***Verabreichung von Zynteglo™***

Die empfohlene Mindestdosis von Zynteglo™ beträgt  $5,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu  $20 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg verabreicht. Die empfohlene Mindestdosis ist für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von zwölf Jahren dieselbe. Zynteglo™ ist zur autologen Anwendung bestimmt und sollte nur einmalig verabreicht werden. Zynteglo™ ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Nach Beendigung der viertägigen myeloablativ Konditionierung muss vor der Zynteglo™-Infusion ein mindestens 48-stündiges Auswaschen erfolgen.

Vor der Infusion muss die Übereinstimmung der Identität des Patienten mit den spezifischen Patienteninformationen auf dem/den Zynteglo™-Infusionsbeutel(n) bestätigt werden. Die Gesamtzahl der zu verabreichenden Infusionsbeutel sollte ebenfalls anhand des

Chargeninformationsblattes bestätigt werden. Jeder Infusionsbeutel sollten vor dem Auftauen und der Infusion auf Beschädigungen überprüft werden. Wenn ein Infusionsbeutel beeinträchtigt ist, sollten die lokalen Richtlinien befolgt und umgehend bluebird bio kontaktiert werden.

Die Zynteglo™-Infusion sollte sobald wie möglich und nicht mehr als vier Stunden nach dem Auftauen abgeschlossen sein. Jeder Infusionsbeutel sollte innerhalb von weniger als 30 Minuten und gemäß den am Verabreichungsort für die Verabreichung von Zelltherapie-Produkten bestehenden Standardverfahren infundiert werden. Falls mehrere Infusionsbeutel vorhanden sind, müssen alle Infusionsbeutel verabreicht werden. Das gesamte Volumen von jedem Infusionsbeutel sollte infundiert werden und es sollen keine In-Line-Blutfilter und keine Infusionspumpe verwendet werden. Das gesamte im Infusionsbeutel verbliebene Zynteglo™ und alle verbundenen Schläuche sollten mit mindestens 50 ml einer 0,9 %igen Natriumchloridlösung gespült werden, um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich verabreicht werden. Nach der Zynteglo™-Infusion sollten Standardverfahren zur Patientenversorgung nach einer HSZT befolgt werden.

#### ***Nach der Verabreichung von Zynteglo™***

Jegliches innerhalb der ersten drei Monate nach der Zynteglo™-Infusion erforderliche Blutprodukt sollte bestrahlt werden. Eine Wiederaufnahme der Chelattherapie kann nach der Zynteglo™-Infusion erforderlich sein und sollte auf der klinischen Praxis basierend erfolgen. Anstelle von Chelattherapie kann gegebenenfalls eine Phlebotomie durchgeführt werden.

#### **Gegenanzeigen**

Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Cryosstor CS5, Natriumchlorid), Schwangerschaft und Stillzeit sowie eine vorherige Behandlung mit einer hämatopoetischen Stammzell-Gentherapie. Weitere Gegenanzeigen für die Mobilisierungswirkstoffe und den Wirkstoff für die myeloablative Konditionierung müssen berücksichtigt werden.

#### **Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen**

Von den Patienten wird erwartet, dass sie sich in ein Register aufnehmen lassen und innerhalb des Registers an einer Langzeit-Nachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Zynteglo™ besser zu verstehen.

Die Rückverfolgbarkeitsanforderungen von Arzneimitteln für eine zellbasierte neuartige Therapie müssen zutreffen.

Zynteglo™ wurde bei Patienten im Alter von > 65 Jahren nicht untersucht. Bei Patienten mit TDT, die mit Zynteglo™ behandelt werden sollen, muss eine HSZT angebracht sein. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Zynteglo™ wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht. Die Patienten sollten auf eine Nierenfunktionsstörung, definiert als Kreatinin-Clearance  $\leq 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, untersucht werden, um sicherzustellen, dass eine HSZT angebracht ist. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Zynteglo™ wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Die Patienten sollten auf eine

Leberfunktionsstörung untersucht werden, um sicherzustellen, dass eine HSZT angebracht ist. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zynteglo™ bei Kindern im Alter < 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zynteglo™ wurde bei Patienten mit HIV-1, HIV-2, HTLV-1 (Humanes T-lymphotropes Virus 1) oder HTLV-2 (Humanes T-lymphotropes Virus 2) nicht untersucht. Ein negativer serologischer HIV-Test ist notwendig, da das Apherese material von Patienten mit einem positiven HIV-Test nicht angenommen wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Mobilisierungswirkstoffe und den Wirkstoff für die myeloablative Konditionierung müssen berücksichtigt werden.

Mit Zynteglo™ behandelte Patienten sollten zu keinem Zeitpunkt nach der Behandlung Blut, Organe, Gewebe oder Zellen zur Transplantation spenden. Diese Informationen sind im Patientenausweis enthalten, der dem Patienten nach der Behandlung ausgehändigt werden sollte.

Bei Patienten mit TDT tritt aufgrund regelmäßiger Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten eine Eisenüberladung auf, die zu Organschäden führen kann. Eine HSZT mit myeloablativer Konditionierung ist bei Patienten mit TDT mit nachgewiesenem stark erhöhtem Eisen im Herz, d. h., Patienten mit kardialen T2\* < 10 ms mittels MRT, nicht angebracht. Eine MRT der Leber sollte bei allen Patienten vor der myeloablativen Konditionierung durchgeführt werden. Es wird empfohlen, dass Patienten mit MRT-Ergebnissen, die einen Eisengehalt in der Leber  $\geq 5$  mg/g nachweisen, zur weiteren Beurteilung einer Leberbiopsie unterzogen werden. Wenn die Leberbiopsie eine brückenbildende Fibrose, Zirrhose oder aktive Hepatitis nachweist, ist eine HSZT mit myeloablativer Konditionierung nicht angebracht.

In klinischen Studien mit Zynteglo™ wurden keine Fälle von Leukämie oder Lymphom bei TDT-Patienten berichtet. Es gibt keine Berichte über LVV-vermittelter Insertionsmutagenese, die zur Onkogenese geführt hat. Dennoch besteht nach einer Behandlung mit Zynteglo™ ein theoretisches Risiko zur Ausbildung einer Leukämie oder eines Lymphoms. Die Patienten sollten nach der Behandlung mit Zynteglo™ 15 Jahre lang jährlich auf Ausbildung einer Leukämie oder eines Lymphoms (einschließlich eines vollständigen Blutbildes) überwacht werden. Wenn bei einem mit Zynteglo™ behandelten Patienten eine Leukämie oder ein Lymphom festgestellt wird, sollten Blutproben für eine Analyse der Integrationsstellen entnommen werden.

Es ist wichtig zu beachten, dass Patienten, die Zynteglo™ erhalten haben, in Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Assays wahrscheinlich positiv auf HIV getestet werden und zwar aufgrund der Insertion des LVV-Provirus, was zu einem falsch positiven HIV-Testergebnis führt. Patienten, die Zynteglo™ erhalten haben, sollten daher nicht mittels eines PCR-basierten Assays auf HIV untersucht werden.

Die Behandlung mit Zynteglo™ beinhaltet die Infusion und das Engraftment von CD34<sup>+</sup>-HSZ, die *ex vivo* mit einem LVV genetisch modifiziert wurden. In klinischen Studien erfolgte, gemessen anhand des Neutrophilen-Engraftments, bei keinem der Patienten ein Versagen des

Knochenmark-Engraftments (N=42). Das Neutrophilen-Engraftment trat im Median (min.; max.) an Tag 19,5 (13; 38) nach der Infusion des Arzneimittels auf. Ein Versagen des Neutrophilen-Engraftments, definiert als Versagen bis Tag 43 nach der Zynteglo™-Infusion bei drei aufeinanderfolgenden Bestimmungen an drei verschiedenen Tagen eine absolute Neutrophilenzahl (ANC)  $\geq 500$  Zellen/ $\mu\text{l}$  zu erreichen, ist ein kurzfristiges, aber potenziell schwerwiegendes Risiko. Patienten, bei denen ein Versagen des Neutrophilen-Engraftments auftritt, sollten eine Notfallbehandlung mit der entnommenen Stammzellreserve erhalten.

Thrombozyten-Engraftment ist definiert als drei aufeinanderfolgende Thrombozytenzahlen  $\geq 20 \times 10^9/\text{l}$ , die an verschiedenen Tagen nach der Zynteglo™-Infusion gemessen werden, ohne dass Thrombozyten-Transfusionen innerhalb von sieben Tagen unmittelbar vor und während des Beurteilungszeitraums verabreicht wurden. In klinischen Studien erfolgte bei mit Zynteglo™ behandelten TDT-Patienten (N=39), die ein Thrombozyten-Engraftment erreicht haben, das Thrombozyten-Engraftment im Median an Tag 41,0 (19, 191). Es wurde keine Korrelation zwischen der Blutungsinzidenz und einem verzögerten Thrombozyten-Engraftment beobachtet. Die Patienten sollten über das Risiko von Blutungen bis zur Normalisierung der Thrombozyten aufgeklärt werden. Die Patienten sollten auf Thrombozytopenie und Blutungen gemäß den Standardrichtlinien überwacht werden. Die Thrombozytenzahl sollte gemäß medizinischer Beurteilung bis zum Thrombozyten-Engraftment und der Normalisierung der Thrombozyten überwacht werden. Ein Blutbild und andere geeignete Tests sollten unverzüglich erwogen werden, wenn klinische Symptome auftreten, die auf Blutungen hindeuten.

Die Patienten sollten für mindestens einen Monat vor der Mobilisierung und mindestens sieben Tage nach der Zynteglo™-Infusion keine antiretrovirale Arzneimittel oder Hydroxyharnstoff einnehmen. Wenn ein Patient nach einer HIV-/HTLV-Exposition antiretrovirale Medikamente benötigt, sollte die Einleitung der Zynteglo™-Behandlung verschoben werden, bis ein HIV-Western-Blot und ein Viruslast-Assay 6 Monate nach der Exposition durchgeführt worden sind.

Dieses Arzneimittel enthält 391–1564 mg Natrium pro Dosis, was 20 bis 78 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g entspricht.

Es gibt keine ausreichenden Daten zur Exposition, um eine genaue Empfehlung für die Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit Zynteglo™ zu geben. Frauen im gebärfähigen Alter und Männer, die ein Kind zeugen können, müssen vom Beginn der Mobilisierung bis mindestens sechs Monate nach Verabreichung von Zynteglo™ eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung (ein Intrauterinpessar oder eine Kombination aus hormoneller und Barrieremethode) anwenden. Die Zusammenfassung der Produkteigenschaften des Wirkstoffs zur myeloablativen Konditionierung für Informationen über die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung bei Patienten, die sich einer Konditionierung unterziehen, sollten beachtet werden.

Ein negativer Serum-Schwangerschaftstest muss vor Beginn der Mobilisierung bestätigt werden und vor Beginn der Konditionierungsverfahren sowie vor der Verabreichung des

Arzneimittels erneut bestätigt werden. Es liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden mit Zynteglo™ nicht durchgeführt. Zynteglo™ darf während der Schwangerschaft aufgrund der myeloablativen Konditionierung nicht angewendet werden. Es ist nicht bekannt, ob Zellen, die mit Zynteglo™ transduziert wurden, das Potenzial für eine *in utero*-Übertragung auf den Fötus haben. Es besteht keine Möglichkeit für eine Keimbahn-Übertragung des  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin-Gens nach der Behandlung mit Zynteglo™, daher gilt die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Nachkommen eine allgemeine somatische Expression des  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin-Gens auftritt, als vernachlässigbar.

Es ist nicht bekannt, ob Zynteglo™ in die Muttermilch übergeht. Die Auswirkungen auf gestillte Kinder von Müttern, denen Zynteglo™ verabreicht wurde, wurden nicht untersucht. Zynteglo™ darf nicht an Frauen, die stillen, verabreicht werden.

Bisher liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Zynteglo™ auf die menschliche Fertilität vor. Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden in tierexperimentellen Studien nicht untersucht. Es liegen Daten über das Risiko von Unfruchtbarkeit durch myeloablativ Konditionierung vor. Daher wird, wenn möglich, die Kryokonservierung von Spermata oder Eizellen vor der Behandlung empfohlen.

Zynteglo™ hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf Zynteglo™ nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Die Patienten sollten für mindestens einen Monat vor der Mobilisierung bis mindestens sieben Tage nach der Zynteglo™-Infusion keine antiretroviralen Arzneimittel oder Hydroxyharnstoff einnehmen.

Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Eisenchelatoren und dem myeloablativ Konditionierungswirkstoff müssen berücksichtigt werden. Eisenchelatoren sollten sieben Tage vor Beginn der Konditionierung abgesetzt werden. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (summary of product characteristics, SmPC) für den Eisenchelator und den Wirkstoff für die myeloablativ Konditionierung müssen hinsichtlich der Empfehlungen für die gleichzeitige Verabreichung mit CYP3A-Substraten konsultiert werden. Manche Eisenchelatoren sind myelosuppressiv. Nach der Zynteglo™-Infusion ist die Anwendung dieser Eisenchelatoren für sechs Monate zu vermeiden. Wenn eine Chelattherapie erforderlich ist, sollten nicht-myelosuppressive Eisenchelatoren erwogen werden.

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es wird nicht davon ausgegangen, dass Zynteglo™ mit Enzymen der hepatischen Cytochrom P-450-Familie oder Arzneimitteltransportern interagiert.

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen bei Patienten, die mit Zynteglo™ behandelt wurden, vor.

Die Sicherheit der Immunisierung mit Lebendvirusimpfstoffen während oder nach der Zynteglo™-Behandlung wurde nicht untersucht.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt B und Punkt C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen.

#### B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.

#### C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

##### *Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte*

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt D) der SmPC von Zynteglo™ entnommen.

#### D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

##### **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch. Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die EMA
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

##### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Zynteglo™ in jedem Mitgliedstaat muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde über den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien und des Programms zur kontrollierten Verteilung, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten sowie aller anderen Aspekte des Programms, abstimmen.

Das Programm zur Schulung und kontrollierten Verteilung dient dazu, Informationen zur sicheren Anwendung von Zynteglo™ zur Verfügung zu stellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Zynteglo™ vermarktet wird, allen Angehörigen von Gesundheitsberufen sowie Patienten/Betreuern, bei denen erwartet wird, dass sie Zynteglo™ verschreiben, abgeben und/oder erhalten, die folgenden Schulungsunterlagen zugänglich sind oder diese durch Berufsverbände verteilt werden:

- Schulungsmaterialien für Ärzte und
- Patienteninformationspakete.

**Die Schulungsmaterialien für den Arzt** sollen Folgendes enthalten:

- die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels,
- eine Broschüre für Angehörige von Gesundheitsberufen,
- eine Broschüre zur Handhabung und Art der Anwendung.

**Die Broschüre für Angehörige** von Gesundheitsberufen soll die folgenden Kernelemente enthalten:

- Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Wirkstoffe zur Mobilisierung und den Wirkstoff für die myeloablative Konditionierung müssen berücksichtigt werden.
- Die Behandlung mit Zynteglo™ im Rahmen der klinischen Studien war mit verzögertem Thrombozyten-Engraftment assoziiert. Es wurde keine Korrelation zwischen der Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE) von Blutungen und der Zeit bis zum Thrombozyten-Engraftment beobachtet. Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich Blutungen als Konsequenz von Thrombozytopenie sind zu ergreifen. Patienten sollten auf das Risiko von nicht leicht zu identifizierenden Blutungsereignissen wie innere Blutungen aufmerksam gemacht werden.
- Theoretisch ist die Behandlung mit Zynteglo™ mit dem Risiko einer Insertionsmutagenese assoziiert, die potenziell zur Entwicklung einer Malignität führen kann. Alle Patienten müssen hinsichtlich Anzeichen von Leukämie beraten werden und bei Vorliegen dieser Anzeichen umgehend ärztliche Hilfe aufsuchen.
- Ein negativer serologischer Test auf HIV ist notwendig, um sicherzustellen, dass das Apherese material zur Herstellung von Zynteglo™ angenommen wird.
- Das potenzielle Risiko eines Verlusts des Ansprechens auf Gentherapie kann zum Verlust der Transfusionsunabhängigkeit oder zu einer Zunahme des Transfusionsbedarfs bei Patienten, die keine Transfusionsunabhängigkeit erreicht haben, führen.
- Bei allen Patienten sollte eine jährliche Kontrolle des vollständigen Blutbildes und des Gesamthämoglobinspiegels zur Überwachung auf Leukämie/Lymphom bzw. der Aufrechterhaltung der Wirksamkeit durchgeführt werden.
- Das kurzfristige potenzielle Behandlungsrisiko mit Zynteglo™ besteht in einem fehlenden Engraftment, was durch die Verabreichung von Reservezellen behandelt werden soll.
- Die Notwendigkeit, Folgendes zu erklären und das Verständnis der Patienten sicherzustellen:
  - potenzielle Risiken einer Behandlung mit Zynteglo™,

- Anzeichen von Leukämie/Lymphom und die zu ergreifenden Maßnahmen,
- den Inhalt der Patientenbroschüre,
- die Notwendigkeit, den Patientenausweis bei sich zu tragen und ihn allen Angehörigen des Gesundheitswesens vorzuzeigen,
- Aufnahme in das Arzneimittelregister,
- Umfang des Registers und Aufnahme von Patienten.

**Die Broschüre zur Handhabung und Art der Anwendung für Angehörige von Gesundheitsberufen** soll die folgenden Kernelemente enthalten:

- Anweisungen zur Annahme und Lagerung von Zynteglo™ sowie zur Überprüfung von Zynteglo™ vor der Anwendung,
- Anweisungen zum Auftauen von Zynteglo™,
- Anweisungen zur Schutzausrüstung und Behandlung von verschüttetem Material.

**Das Patienteninformationspaket** soll Folgendes enthalten:

- die Packungsbeilage,
- eine Patienten-/Betreuerbroschüre,
- einen Patientenausweis.

**Die Patienten-/Betreuerbroschüre** soll die folgenden Kernelemente enthalten:

- Die Behandlung mit Zynteglo™ ist theoretisch mit dem Risiko der Entwicklung einer Malignität assoziiert. Anzeichen einer Leukämie und die Notwendigkeit, sich umgehend in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn diese Anzeichen vorhanden sind.
- Der Patientenausweis und die Notwendigkeit, ihn bei sich zu tragen und allen behandelnden Angehörigen von Gesundheitsberufen mitzuteilen, dass man mit Zynteglo™ behandelt wurde.
- Das potenzielle Risiko eines Verlusts des Ansprechens auf Gentherapie kann zum Verlust der Transfusionsunabhängigkeit oder zu einer Zunahme des Transfusionsbedarfs bei Patienten, die keine Transfusionsunabhängigkeit erreicht haben, führen.
- Die Wichtigkeit jährlicher Untersuchungen.
- Die Behandlung mit Zynteglo™ ist mit dem Risiko eines verzögerten Thrombozyten-Engraftments assoziiert, was zu einer verstärkten Blutungsneigung führen kann.

- Die Anzeichen und Symptome von Blutungen und die Notwendigkeit, einen Arzt zu kontaktieren, wenn Anzeichen für ungewöhnliche oder verlängerte Blutungen oder andere relevante Anzeichen bestehen.
- Die Aufnahme in das Arzneimittelregister.

**Der Patientenausweis** soll die folgenden Kernelemente enthalten:

- Informationen zum Risiko eines verzögerten Thrombozyten-Engraftments, das potenziell zu Blutungen führt, und theoretische Risiken.
- Erklärung darüber, dass der Patient mit einer Gentherapie behandelt wurde und kein Blut, Organe, Gewebe oder Zellen spenden darf.
- Erklärung darüber, dass der Patient mit Zynteglo™ behandelt wurde, einschließlich der Chargennummer und des Behandlungsdatums bzw. der -daten.
- Einzelheiten zur Meldung unerwünschter Ereignisse.
- Informationen über die Möglichkeit falsch positiver Ergebnisse bestimmter kommerzieller HIV-Tests aufgrund von Zynteglo™.
- Kontaktangaben dazu, wo Angehörige von Gesundheitsberufen weitere Informationen erhalten können.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Zynteglo™ vermarktet wird, ein über die routinemäßigen Maßnahmen der Risikominimierung hinausgehendes System zur Verteilungskontrolle von Zynteglo™ besteht. Die folgenden Anforderungen müssen erfüllt sein, bevor das Produkt verordnet, hergestellt, abgegeben und angewendet wird:

- Zynteglo™ steht nur durch von bluebird qualifizierte Behandlungszentren zur Verfügung, um die Rückverfolgung der Zellen des Patienten und des hergestellten Arzneimittels zwischen dem behandelnden Krankenhaus und der Produktionsstätte sicherzustellen. Die Auswahl von Behandlungszentren erfolgt gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit nationalen Gesundheitsbehörden.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EU-RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen. Dieser enthält Angaben zur Durchführung von sowohl routinemäßigen als auch zusätzlichen Pharmakovigilanz- bzw. Risikominimierungstätigkeiten.

Eine Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung im RMP ist in Tabelle 3-20, laufende und geplante Studien/Aktionen des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung sind in Tabelle 3-21 dargestellt.

Tabelle 3-20: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP

| Sicherheitsbedenken                  | Maßnahmen zur Risikominimierung  | Pharmakovigilanzaktivitäten   |
|--------------------------------------|--|---|
| <b>Identifizierte Risiken</b>        |  |   |
| Verzögertes Thrombozyten-Engraftment | <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitte 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels</li> <li>• Abschnitt 2 der Packungsbeilage</li> </ul> Anzeichen und Symptome von Blutungen und Empfehlungen, falls vorhanden, in Abschnitt 2 der Packungsbeilage.<br>Beschränktes verschreibungspflichtiges Arzneimittel<br><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen</li> <li>• Schulungsmaterialien für Patienten</li> <li>• Patienten-Hinweiskarten</li> </ul> | <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie REG-501</li> <li>• Studie HGB-207</li> <li>• Studie HGB-212</li> </ul> Siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung zur Übersicht des Entwicklungsplans nach der Zulassung |

| Sicherheitsbedenken                         | Maßnahmen zur Risikominimierung   | Pharmakovigilanzaktivitäten  |
|---|---|--|
| Insertionsonkogenese                        | <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitte 4.4 und 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels</li> <li>• Abschnitt 2 der Packungsbeilage</li> </ul> <p>Empfehlungen für die jährliche Überwachung auf Leukämie/Lymphom, verfügbar in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels</p> <p>Entnahme von Blutproben für Tests, wenn Leukämie/Lymphom diagnostiziert wird, verfügbar in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels</p> <p>Beschränktes verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen</li> <li>• Schulungsmaterialien für Patienten</li> </ul> | <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie REG-501</li> <li>• Studie HGB-207</li> <li>• Studie HGB-212</li> <li>• Studie LTF-303</li> </ul> <p>Siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung zur Übersicht des Entwicklungsplans nach der Zulassung.</p> |
| Verlust des Ansprechens auf die Gentherapie | <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>Beschränktes verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen</li> <li>• Schulungsmaterialien für Patienten</li> </ul>   | <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie REG-501</li> <li>• Studie HGB-207</li> <li>• Studie HGB-212</li> <li>• Studie LTF-303</li> </ul> <p>Siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung zur Übersicht des Entwicklungsplans nach der Zulassung</p>  |
| Versagen des Neutrophilen Engraftments      | <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels</li> <li>• Abschnitte 2 und 3 der Packungsbeilage</li> </ul> <p>Beschränktes verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen</li> </ul>  | <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie REG-501</li> <li>• Studie HGB-207</li> <li>• Studie HGB-212</li> </ul> <p>Siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung zur Übersicht des Entwicklungsplans nach der Zulassung</p>                            |

| <b>Sicherheitsbedenken</b>                          | <b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>  | <b>Pharmakovigilanzaktivitäten</b>   |
|---|---|--|
| Milzruptur  | <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels</li> </ul> Beschränktes verschreibungspflichtiges Arzneimittel<br><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen</li> </ul>  | <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie REG-501</li> <li>• Studie HGB-207</li> <li>• Studie HGB-212</li> </ul> Siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung zur Übersicht des Entwicklungsplans nach der Zulassung.                           |
| Fehlende Informationen                              |   |  |
| Langfristige Sicherheit und Wirksamkeit             | <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels</li> </ul> Beschränktes verschreibungspflichtiges Arzneimittel<br><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten-Hinweiskarten</li> <li>• Kontrollierte Verteilung</li> </ul> | <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie REG-501</li> <li>• Studie HGB-207</li> <li>• Studie HGB-212</li> <li>• Studie LTF-303</li> </ul> Siehe Abschnitt II.C dieser Zusammenfassung zur Übersicht des Entwicklungsplans nach der Zulassung. |
| Anwendung bei Patienten im Alter von über 35 Jahren | <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels</li> </ul> Beschränktes verschreibungspflichtiges Arzneimittel   |  |
| Ref.: (2)   |   |  |

Tabelle 3-21: Laufende und geplante Studien des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung

| Studie <sup>a</sup> | Ziele   | Status (geplant, laufend) |
|---------------------|---|---------------------------|
| Studie REG-501      | <p>Dies ist eine Beobachtungsstudie zur Erfassung von Längsschnittdaten zu den klinischen Ergebnissen von Patienten mit TDT, die eine Behandlung mit Zynteglo™ nach der Markteinführung erhalten haben. Die Studie wird eine langfristige Beobachtung von mit Genterapie-Arzneimittel behandelten Patienten haben, um schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE) und UE von großem Interesse zu überwachen und um die Dauerhaftigkeit des klinischen Ansprechens zu bewerten. Mit Zynteglo™ nach der Markteinführung behandelte Patienten werden im Register für 15 Jahre nach der Infusion mit Zynteglo™ beobachtet werden.</p> <p>Zusätzlich wird diese Längsschnittstudie weiter das nachgewiesene Sicherheitsprofil des Arzneimittels charakterisieren und langfristige Sicherheitsdaten bereitstellen. Schlussendlich wird die Studie auch das Ausmaß der Inanspruchnahme von medizinischen Versorgungsleistungen beurteilen, um die Menge der Versorgung und Behandlung, die sie nach Verabreichung von Zynteglo™ erhalten, zu charakterisieren.</p> | Geplant                   |
| HGB-207             | <p>Dies ist eine Wirksamkeits- und Sicherheits-Studie der Phase 3 mit der primären Zielsetzung, die Wirksamkeit der Behandlung mit Zynteglo™ bei Patienten mit ≤ 50 Jahren mit TDT, die keinen β0-β0-Genotyp beim β-Globin-Gen haben, zu beurteilen. Die sekundäre Zielsetzung ist die Beurteilung der Sicherheit der Behandlung mit Zynteglo™ bei den gleichen Patienten mit TDT.</p> <p>Die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen betreffen Patienten mit ≥ 12 Jahren.</p>   | Laufend                   |
| HGB-212             | <p>Dies ist eine Wirksamkeits- und Sicherheits-Studie der Phase 3 mit der primären Zielsetzung, die Wirksamkeit der Behandlung mit Zynteglo™ bei Patienten mit ≤ 50 Jahren mit TDT, die einen β0-β0-Genotyp beim β-Globin-Gen haben, zu beurteilen. Die sekundäre Zielsetzung ist die Beurteilung der Sicherheit der Behandlung mit Zynteglo™ bei den gleichen Patienten.</p> <p>Die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen betreffen Patienten mit ≥ 12 Jahren mit einem IVS-I-110-Genotyp.</p>  | Laufend                   |

| Studie <sup>a</sup>   | Ziele   | Status (geplant, laufend) |
|---|---|---------------------------|
| LTF-303   | Dies ist eine Studie zur Überwachung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit des Gentherapie-Arzneimittels, das in von bluebird bio gesponserten klinischen Studien (d. h. die „Hauptstudien“) bei behandelten Patienten mit Hämoglobinopathien eingesetzt wird.<br>Die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen betreffen Patienten mit $\geq 12$ Jahren, die keinen $\beta 0$ -/ $\beta 0$ -Genotyp haben. | Laufend                   |
| <p>a: alle hier dargestellten Studien sind Studien, die Bedingung der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind.</p> <p>TDT: transfusionsabhängige <math>\beta</math>-Thalassämie; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> |   |                           |

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es bestehen keine weiteren, über die Angaben der Fachinformation, Gebrauchsinformation und des EU-RMP hinausgehende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Zynteglo™ (1-3).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Für die in diesem Abschnitt dargestellten Informationen wurden die Fachinformation, die SmPC sowie die Zusammenfassung des EU-RMP von Zynteglo™ herangezogen (1-3).

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. bluebird bio (Netherlands) B.V. Fachinformation: Zynteglo 1,2–20 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion. 2019.
2. bluebird bio Inc. Summary of risk management plan for Zynteglo. 2019.
3. bluebird bio Inc. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Zynteglo. 2019.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung                                | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)   | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-----|--|--|--|
| 1   | Leberwerte (GOT, GPT, Gamma-GT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin) | Die Patienten sollten auf eine Leberfunktionsstörung untersucht werden, um sicherzustellen, dass eine HSZT angebracht ist (Abschnitt 4.4). Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.<br><br>(S. 4, Abschnitt 4.2)                | ja   |
| 2   | Nierenwerte (Kreatinin)  | Die Patienten sollten auf eine Nierenfunktionsstörung, definiert als Kreatinin-Clearance $\leq 70$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , untersucht werden, um sicherzustellen, dass eine HSZT angebracht ist.<br><br>(S. 4, Abschnitt 4.2) | ja   |

| Nr.  | Bezeichnung der ärztlichen Leistung                               | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)   | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|--|---|--|--|
| 3  | Hämoglobin  | Es wird empfohlen, dass Patienten einen Hb-Wert $\geq 11$ g/dl für 30 Tage vor der myeloablativen Konditionierung beibehalten.<br><br>(S. 3, Abschnitt 4.2)  |  |
| 4  | Infektionsmarker (Anti-HIV1, Anti-HIV2, Anti-HTLV-1, Anti-HTLV-2) | Alle Patienten sollten vor der Mobilisierung und der Apherese auf HIV-1/2 und HTLV-1/2 getestet werden, um sicherzustellen, dass das Apheresematerial zur Herstellung von Zynteglo™ angenommen wird.<br><br>(S. 6, Abschnitt 4.4)            | ja   |
| 5  | Untersuchung Thoraxorgane mittels MRT                             | Eine HSZT mit myeloablativer Konditionierung ist bei Patienten mit TDT mit nachgewiesenem stark erhöhtem Eisen im Herz, d. h., Patienten mit kardialen $T2^* < 10$ ms mittels MRT, nicht angebracht.<br><br>(S. 5, Abschnitt 4.4)            | ja   |
| 6  | Untersuchung Abdominalorgane und Becken mittels MRT               | Eine MRT der Leber sollte bei allen Patienten vor der myeloablativen Konditionierung durchgeführt werden.<br><br>(S. 5, Abschnitt 4.4)   | ja   |
| 7  | Schwangerschaftsnachweis  | Ein negativer Serum-Schwangerschaftstest muss vor Beginn der Mobilisierung bestätigt werden und vor Beginn der Konditionierungsverfahren sowie vor der Verabreichung des Arzneimittels erneut bestätigt werden.<br><br>(S. 8, Abschnitt 4.6) | ja   |
| Gamma-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; Hb; Hämoglobin; HIV: Humanes Immundefizienz Virus; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; HTLV: Humanes T-lymphotropes Virus; MRT: Magnetresonanztomographie |   |  |  |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Mai 2019 (1).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-22 bei.*

Alle aufgeführten Leistungen sind im EBM ausreichend abgebildet (Abschnitt 3.3.4).

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Stand: 4. Quartal 2019 (2).

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. bluebird bio (Netherlands) B.V. Fachinformation: Zynteglo 1,2–20 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion. 2019.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2019. 2019.