



IQWiG-Berichte – Nr. 880

**Autologe CD34<sup>+</sup>  
hämatopoetische Stammzellen  
(Beta-Thalassämie) –**

**Bewertung gemäß  
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: G19-19  
Version: 1.0  
Stand: 12.02.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Autologe CD34+ hämatopoetische Stammzellen (Beta-Thalassämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

13.11.2019

## **Interne Auftragsnummer**

G19-19

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Andrea Jarisch, Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Carolin Weigel
- Sonja Schiller
- Anja Schwalm

**Schlagwörter:** Hämatopoetische Stammzellen, Beta – Thalassämie, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

**Keywords:** Hematopoietic Stem Cells, Beta – Thalassemia, Health Care Costs, Epidemiology

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>6</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	6
3.2.2 Verbrauch .....	7
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	7
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	8
3.2.6 Versorgungsanteile .....	8
<b>3.3 Konsequenzen für die Bewertung</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>9</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>9</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>9</b>
<b>4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>9</b>
<b>4.4 Kosten der Therapie für die GKV</b> .....	<b>10</b>
<b>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>10</b>
<b>5 Literatur</b> .....	<b>11</b>
<b>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)</b> .....	<b>12</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	9
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient .....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HLA	humanes Leukozyten-Antigen
HSZ	hämatopoetische Stammzellen
HSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
TDT	transfusionsabhängige $\beta$ -Thalassämie

## 1 Hintergrund

Zynteglo ist 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 transduzierte hämatopoetische Stammzellen (HSZ) enthält, im Folgenden abgekürzt mit autologe CD34<sup>+</sup> hämatopoetische Stammzellen. Diese gentechnisch modifizierten Stammzellen sind ein Arzneimittel zur Behandlung der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie (TDT), bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, 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. Autologe CD34<sup>+</sup> hämatopoetische Stammzellen sind ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>1</sup> ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

### 1.1 Verlauf des Projekts

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

---

<sup>1</sup> nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

## **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).



## **2 Nutzenbewertung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er gemäß der Fachinformation. Demnach sind autologe CD34<sup>+</sup> hämatopoetische Stammzellen geeignet zur Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 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 [2].

##### **3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten:

###### **Schritt 1)**

Der pU gibt an, dass die Erkrankung bisher in Deutschland nicht systematisch erfasst wird und insofern keine Häufigkeitsangaben aus einem Register zu entnehmen sind. Daher zieht der pU zunächst eine Routinedatenanalyse auf Basis der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) heran [3]. Die Forschungsdatenbank enthält anonymisierte Routinedaten von ca. 8 Millionen Versicherten aus ca. 60 verschiedenen deutschen Krankenkassen. Aus dieser Datenbank zieht der pU nach seinen Angaben eine nach Alters- und Geschlechtsangaben des Statistischen Bundesamtes [4] in Bezug zur deutschen Bevölkerung stratifizierte Stichprobe aus Versicherten (N = 4 333 159), die im Jahr 2017 mindestens 1 Tag in der Datenbank beobachtbar waren. Diese Stichprobe grenzt der pU weiter ein auf Patientinnen und Patienten, die im Auswertungsjahr 2017 alle folgenden Kriterien erfüllen:

- mindestens 1  $\beta$ -Thalassämie Diagnose (Code D56.1) als gesicherte Diagnose im ambulanten oder als Haupt- oder Nebendiagnose im stationären Sektor gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10)
- mindestens 8 Bluttransfusionen
- mindestens 1 Verordnung für eine Eisenchelattherapie
- keine Stammzelltransplantation
- Alter  $\geq$  12 Jahren (im Quartal der 1. dokumentierten Diagnose im Jahr 2017)

Die angegebenen Kriterien nutzt der pU zur Operationalisierung der TDT und der Altersbeschränkung laut Fachinformation [2]. Auf Basis dieser Routinedatenanalyse ermittelt der pU 9 Patientinnen und Patienten mit TDT im Alter  $\geq 12$  Jahren in der zugrundeliegenden Stichprobe.

### **Schritt 2)**

Im nächsten Schritt trifft der pU die Annahme, dass 47 % der Patientinnen und Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp aufweisen. Als Beleg zieht er 2 Publikationen heran [5,6]. Mit diesem Anteil berechnet der pU eine Anzahl von 4,23 Patientinnen und Patienten.

### **Schritt 3)**

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten zu bestimmen, für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht, zieht der pU eine Publikation von Angelucci et al. (2014) [7] heran, in der berichtet wird, dass durchschnittlich für 25 bis 30 % aller Patientinnen und Patienten ein passender Spender gefunden wird. Der pU nimmt daher an, dass 70 bis 75 % der Patientinnen und Patienten keinen HLA-kompatiblen, verwandten HSZ-Spender haben. Auf Basis dieser Spanne berechnet er eine Anzahl von 2,96 bis 3,17 Patientinnen und Patienten.

### **Schritt 4)**

Die ermittelte Anzahl aus Schritt 3) rechnet der pU im Folgenden zunächst auf die deutsche Gesamtbevölkerung hoch und berechnet im Anschluss die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV. Dazu verwendet er einen Bevölkerungstand zum 31.12.2017 von 82 792 400 des Statistischen Bundesamts [8] und einen Anteil an GKV-Versicherten von 87,24 % [9].

Er berechnet so eine Anzahl von 49 bis 53 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch und methodisch weitgehend nachvollziehbar. 2 Kritikpunkte werden im Folgenden beschrieben:

In seiner Herleitung vernachlässigt der pU das Kriterium der Eignung für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation. In Modul 3 A, Abschnitt 3.3.6 seines Dossiers nennt er beispielsweise einen hohen Eisengehalt und damit einhergehende Beeinträchtigungen der Organe Leber und / oder Herz. Des Weiteren führt er jedoch nicht näher aus, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten ist, die hiervon betroffen sind. Weitere Kriterien zur Beurteilung der Eignung für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation sind der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten, vorhandene Komorbiditäten und deren Alter.

Der Anteil von 47 % an Patientinnen und Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp aufweisen (Schritt 2) kann in den beiden angegebenen Publikationen nicht nachvollzogen werden. Aus der Publikation von Barberio und Ivaldi (2016) lassen sich keine Angaben ableiten zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp aufweisen [6]. Aus der weiteren vom pU herangezogenen Publikation von Danjou et al. (2015) [5] ergibt sich vielmehr ein Anteil von ca. 74 % mit  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp, wonach im Umkehrschluss von ca. 26 % ohne  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp ausgegangen werden kann. Einschränkend wird darauf hingewiesen, dass es sich bei der Publikation von Danjou et al. (2015) um eine Studie mit Patientinnen und Patienten aus Italien, Frankreich und Malta handelt, in der 890 transfusionsabhängige (88,24 %) und nicht transfusionsabhängige (11,76 %) Patientinnen und Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie betrachtet wurden. Die Übertragbarkeit auf die vorliegende Fragestellung und den deutschen Versorgungskontext ist daher unklar.

Trotz dieser beschriebenen Unsicherheit in Bezug auf die Übertragbarkeit der Publikation von Danjou et al. (2015) [5] ist aufgrund der beiden oben genannten Kritikpunkte von einer Überschätzung der vom pU angegebenen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auszugehen.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU ermittelt auf Basis der oben beschriebenen Stichprobe aus den Routinedaten der InGef eine Prävalenz der  $\beta$ -Thalassämie von 18,14 pro 100 000 Einwohner im Jahr 2017. Des Weiteren berechnet er auf Basis der oben beschriebenen Forschungsdatenbank zusätzlich die Prävalenzen für die Jahre 2012 bis 2016. Auf Basis der Angaben für alle verfügbaren Jahre (2012 bis 2017) extrapoliert der pU die Prävalenzen für die Jahre 2018 bis 2022 über eine einfache lineare Regression. Nach seiner Angabe verwendet er hierzu die Bevölkerungsvorausberechnungen des Statistischen Bundesamts [10].

Für die Jahre 2012 bis 2017 prognostiziert der pU einen konstanten Anstieg der Prävalenz von 13,55 bis 18,14 pro 100 000 Einwohner.

Für die Jahre 2018 bis 2022 prognostiziert der pU einen weiteren Anstieg der Prävalenz von 18,64 bis 22,2 pro 100 000 Einwohner.

## **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angabe des pU zur Behandlungsdauer ist nachvollziehbar und entspricht der Fachinformation. Danach werden autologe CD34<sup>+</sup> hämatopoetische Stammzellen einmalig verabreicht [2].

### 3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt an, dass der Verbrauch bei  $\geq 5 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen/kg liegt. Laut Fachinformation [2] beträgt die Mindestdosis  $5 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen/kg, in klinischen Studien wurden Dosen von bis zu  $20 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen/kg verabreicht.

### 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Das Präparat ist bisher nicht in der Lauer-Taxe gelistet. Der pU gibt an, dass der Preis für autologe CD34<sup>+</sup> hämatopoetische Stammzellen 1 874 250 € beträgt und sich aus dem Herstellerabgabepreis zuzüglich der Mehrwertsteuer in Höhe von 19 % zusammensetzt. Für diesen Betrag gibt der pU keine Quelle an.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt mehrheitlich geringfügige Kosten für Laborwerte und MRT-Untersuchungen gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) an, die sich überwiegend aus der Fachinformation ergeben [2].

Die Fachinformation enthält den Hinweis, dass sich die Patientinnen und Patienten vor der Infusion der autologen CD34<sup>+</sup> hämatopoetischen Stammzellen einer Mobilisierung, einer Apherese und einer Konditionierung unterziehen müssen [2]. Weitere Einzelheiten hierzu sind dem Abschnitt Dosierung und Art der Anwendung der Fachinformation jedoch nicht zu entnehmen. Der pU leitet daher aus den Zulassungsstudien Kosten für diese Behandlungsschritte ab. Er gibt an, dass die Mobilisierung und die Apherese auch ambulant durchgeführt werden können, berechnet jedoch beispielhaft ausschließlich stationäre Kosten.

Für die Mobilisierung setzt er Zusatzentgelte an, mit denen nach seiner Angabe die Kosten der Arzneimittel Plerixafor und G-CSF (Filgrastim) bei einer stationären Behandlung abgegolten werden.

Für die Apherese setzt er 2 diagnosebezogene Fallgruppen (DRG) an, die sich in der Altersangabe (> oder < 16 Jahre) unterscheiden.

Es ist unklar, inwieweit die Kosten für die Mobilisierung und Apherese nicht bereits mit den oben angegebenen Arzneimittelkosten der CD34<sup>+</sup> hämatopoetische Stammzellen abgegolten sind (im Sinne einer Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 Arzneimittelgesetz).

Die Konditionierung und die Infusion müssen stationär durchgeführt werden. Dazu setzt der pU ebenfalls 2 altersabhängige DRGs sowie ein krankenhausindividuell zu vereinbarendes Zusatzentgelt für die Kosten von Busulfan zur myeloablativen Konditionierung an (beispielhaft aus dem Entgelttarif der Charité Berlin [11]). Wie vom pU angemerkt, ist die Herleitung dieser Kosten aufgrund von noch nicht im Abrechnungssystem definierten DRGs und OPS-Codes schwierig. Aus diesem Grund sind die hierfür angesetzten Kosten nicht abschließend bewertbar.

Insgesamt weist der pU für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen Kosten in Höhe von 55 676,88 bis 61 884,22 aus. Die Spanne ergibt sich aus der altersabhängigen Variation einiger Kostenpositionen.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für autologe CD34<sup>+</sup> hämatopoetische Stammzellen Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 1 936 134,22 € für Jugendliche von 12 bis unter 18 Jahre und 1 929 926,88 € für Erwachsene. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten (1 874 250 €) und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (55 676,64 €– 61 884,22 €).

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation infrage kommen, solange keine Kontraindikation, wie eine vorherige Behandlung mit einer HSZ-Gentherapie oder eine starke Beeinträchtigung der Leber und / oder des Herzens aufgrund von Eisenüberladung, vorliegt. Er weist jedoch darauf hin, dass entsprechend den Angaben in der Fachinformation die Behandlung in qualifizierten Behandlungszentren durchgeführt werden muss, deren Ärztinnen und Ärzte Erfahrung in der Transplantation von HSZ und der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit TDT haben. Durch die begrenzte Anzahl an qualifizierten Behandlungszentren sei die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die behandelt werden können, ebenfalls beschränkt.

## 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist vermutlich überschätzt. Dies ergibt sich zum einen aufgrund des herangezogenen Anteils an Patientinnen und Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp aufweisen. Zum anderen vernachlässigt der pU in seiner Berechnung das Kriterium der Eignung für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation. Dazu zählen beispielsweise der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten, vorhandene Komorbiditäten, deren Alter und die Ausprägung einer Eisenüberladung in wichtigen Organen (Herz und Leber).

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Der pU gibt an, dass der Preis für autologe CD34<sup>+</sup> hämatopoetische Stammzellen 1 874 250 € beträgt und sich aus dem Herstellerabgabepreis zuzüglich der Mehrwertsteuer in Höhe von 19 % zusammensetzt. Es ist unklar inwieweit in diesen Arzneimittelkosten nicht bereits die Kosten der Mobilisierung und Apherese enthalten sind. Die vom pU angesetzten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, insbesondere für die Konditionierung und Infusion der CD34<sup>+</sup> hämatopoetischen Stammzellen, sind nicht abschließend bewertbar.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Autologe CD34<sup>+</sup> hämatopoetische Stammzellen werden angewendet zur Behandlung der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie (TDT), bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, 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.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
autologe CD34 <sup>+</sup> hämatopoetische Stammzellen	Patientinnen und Patienten mit $\beta$ -Thalassämie ab 12 Jahren, 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	49 bis 53	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist vermutlich überschätzt. Dies ergibt sich zum einen aufgrund des herangezogenen Anteils an Patientinnen und Patienten mit $\beta$ -Thalassämie, die keinen $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp aufweisen. Zum anderen vernachlässigt der pU in seiner Berechnung das Kriterium der Eignung für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HLA: humanes Leukozyten-Antigen; HSZ: hämatopoetische Stammzellen; HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
autologe CD34 <sup>+</sup> hämatopoetische Stammzellen	Patientinnen und Patienten mit $\beta$ -Thalassämie ab 12 Jahren, 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	1 929 926,88 €– 1 936 134,22 €	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Der pU gibt an, dass die Arzneimittelkosten für autologe CD34 <sup>+</sup> hämatopoetische Stammzellen 1 874 250 € betragen. Es ist unklar inwieweit in diesen Arzneimittelkosten nicht bereits die Kosten der Mobilisierung und Apherese enthalten sind. Die vom pU angesetzten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, insbesondere für die Konditionierung und Infusion der CD34 <sup>+</sup> hämatopoetischen Stammzellen, sind nicht abschließend bewertbar.
a. Angabe des pU in Abhängigkeit vom Alter GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HLA: humanes Leukozyten-Antigen; HSZ: hämatopoetische Stammzellen; HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.



## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. bluebird bio. Zynteglo 1,2–20 ×10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion: Fachinformation. 2019.
3. Borchert K, Krinke KS, Röhrkaste J, Braun S. 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.
4. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2019. URL: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html).
5. 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): 452-457.
6. Barberio G, Ivaldi G. Le emoglobinopatie in Italia; parte I: nosografia clinica ed epidemiologia. *Biochim Clin* 2016; 40(2).
7. 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): 811-820.
8. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf [online]. 01.10.2019. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
9. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2005 bis 2018: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2018. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Juni-2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf).
10. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 30.09.2019. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleErgebnis/12421-0001>.
11. Charité - Universitätsmedizin Berlin. DRG-Entgelttarif für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des KHEntgG und Pflegekostentarif im Anwendungsbereich der BPfIV sowie Unterrichtung des Patienten gemäß § 8 KHEntgG / §14 BPfIV (gültig ab dem 15.08.2019). 2019.

**Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)****Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Jarisch, Andrea	ja	ja / ja	ja / nein	nein / nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?