



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Luspatercept

Vom 2. November 2023

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	25
4.	Verfahrensablauf .....	25
5.	Beschluss .....	27
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	37
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>43</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	43
2.	Bewertungsentscheidung .....	43
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	43
2.2	Nutzenbewertung .....	43
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>44</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	45
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	50
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	51
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	51
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	52
5.1	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	52
5.2	Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH .....	88
5.3	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	91

<b>5.4</b>	<b>Stellungnahme: DGHO.....</b>	<b>95</b>
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>110</b>
<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....</b>	<b>110</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>123</b>

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Luspatercept (Reblozyl) wurde am 1. August 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Reblozyl zur Behandlung von  $\beta$ -Thalassämie mit transfusionsabhängiger Anämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 21. Januar 2021 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Luspatercept im Anwendungsgebiet „Behandlung von Erwachsenen mit

transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Mit Schreiben vom 1. Dezember 2022 wurde dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilt, dass für Luspatercept die 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Dezember 2021 bis November 2022 überschritten wurde. Mit Beschluss vom 2. Februar 2023 wurde das Verfahren bis zum 16. Oktober 2023 ausgesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 2. Februar 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 16. Oktober 2023 aufgefordert. Mit Beschluss vom 6. April 2023 wurde der maßgebliche Zeitpunkt für die Übermittlung des Dossiers auf den 15. Mai 2023 vorgezogen, um eine Diskussion zum neuen Anwendungsgebiet der nicht-transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie (Beschluss des G-BA vom 21. September 2023) in engem zeitlichem Abstand zu ermöglichen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerFO am 11. Mai 2022 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerFO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Luspatercept nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **1.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Luspatercept (Reblozyl) gemäß Fachinformation**

Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.11.2023):**

Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist

#### **2.1.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Luspatercept**

Eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Luspatercept sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Deferasirox, Deferipron und Deferoxamin, sowie diverse Erythrozytenkonzentrate zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die allogene Stammzelltransplantation in Betracht. Es wird jedoch vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten für eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Luspatercept nicht infrage kommen. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher nicht in Betracht.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Betibeglogene autotemcel<sup>2</sup>: Beschluss vom 14. Mai 2020

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) vor.

Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind.

Laut vorliegender limitierter Evidenz werden bei der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie Erythrozytentransfusionen zur Behandlung der Anämie eingesetzt. Insgesamt ist die Evidenz für die Gabe von Erythrozytenkonzentraten limitiert und es lässt sich weder ein expliziter Schwellenwert (z.B. anhand des Hämoglobin (Hb)-Wertes) für den Einsatz noch eine empfohlene Frequenz auf der Grundlage der vorliegenden Evidenz ableiten.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz ist ferner festzustellen, dass die Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von  $\beta$ -Thalassämie regelhaft eine Chelattherapie erhalten, um eine bedrohliche Eisenüberladung des Organismus in Folge der Transfusionstherapie zu vermeiden. Die Chelattherapie wird vorzugsweise als Monotherapie eingesetzt.

Laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen, sofern eine allogene Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten nicht infrage kommt, zusätzlich zur Transfusionstherapie medikamentöse Optionen wie Luspatercept und Hydroxycarbamid eine Behandlungsoption dar.

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V scheidet ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff selbst, konkret ein Vergleich identischer Therapien, hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus. Bei dem

---

<sup>2</sup> Die Zulassung wurde vonseiten des pharmazeutischen Unternehmers zurückgezogen, Zynteglo ist seit dem 24. März 2022 nicht mehr in der EU zugelassen.

vorliegenden Dossierverfahren handelt es sich um den Wirkstoff Luspatercept, daher wird selbiges für die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen.

Für das Zytostatikum Hydroxycarbamid liegt für die Behandlung der  $\beta$ -Thalassämie keine Zulassung vor. Aus der vorliegenden Evidenz ist nicht abzuleiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Hydroxycarbamid nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Hydroxycarbamid wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Die von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften benannte Genterapie Betibeglogene autotemcel (Zynteglo) ist seit dem 24. März 2022 nicht mehr in der EU zugelassen und kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

In der Gesamtschau wird eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Luspatercept wie folgt bewertet:

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Luspatercept legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der abgeschlossenen, pivotalen Phase-III-Studie BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) vor. Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie, die in 15 Ländern und 65 Studienzentren (u.a. in Europa, Australien, Naher Osten, Nordamerika, Südostasien) durchgeführt wurde. Zentren aus Deutschland waren an der Studie nicht beteiligt. In die der Nutzenbewertung zugrunde gelegten Studie BELIEVE wurden Erwachsene mit  $\beta$ -Thalassämie oder Hämoglobin E /  $\beta$ -Thalassämie eingeschlossen, die regelmäßige Transfusionen erhalten (definiert als 6-20 Erythrozytenkonzentrat [EK]-Einheiten sowie keine transfusionsfreie Periode von > 35 Tagen innerhalb der 24 Wochen vor Randomisierung).

Insgesamt wurden 336 Erwachsene in einer 2:1 Randomisierung einer Behandlung mit Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) (N = 224 Patienten) oder dem Kontrollarm mit Placebo + BSC (N = 112 Patienten) zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Nordamerika und Europa / Mittlerer Osten und Nordafrika / Asien-Pazifik). Die BSC

beinhaltete unter anderem EK-Transfusionen, Eisenchelattherapien sowie Antibiotikatherapien, antivirale und antimykotische Therapien und / oder Ernährungsunterstützungen nach Bedarf.

Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der fachinformationskonformen Gabe von Luspatercept in der Studie BELIEVE. Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Luspatercept abgebrochen werden, wenn nach 9 Wochen (3 Dosen) mit der höchsten Dosierung keine Reduktion der Transfusionslast zu verzeichnen ist. Ein entsprechendes Abbruchkriterium war in der Studie nicht definiert. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers lagen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten, die keine Reduktion der Transfusionslast nach 9 Wochen (3 Dosen) mit der höchsten Dosis von Luspatercept aufwiesen, weiterbehandelt wurden. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Angaben diesbezüglich nachgereicht. Die Interpretierbarkeit der vorliegenden Studienergebnisse ist daher mit Unsicherheiten verbunden.

Die Patientinnen und Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein mittleres Alter von ca. 32 Jahren auf und erhielten im Mittelwert ca. 15 EK-Einheiten innerhalb der letzten 24 Wochen. Die Studie BELIEVE beinhaltete eine 12-wöchige Screening-Phase, eine 48-wöchige Behandlungsphase sowie eine Langzeit-Behandlungsphase, in der Patientinnen und Patienten nach ärztlichem Ermessen gemäß initialer Zuteilung weiter behandelt wurden. Die Langzeitbehandlungsphase endete nachdem alle Patientinnen und Patienten die 48-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatten. Anschließend erfolgte die Entblindung der Studie. In der nachfolgenden offenen Extensionsphase wurden Erwachsene aus beiden Studienarmen mit Luspatercept + BSC weiter behandelt.

Primärer Endpunkt der Studie BELIEVE ist die Reduktion der Transfusionslast um  $\geq 33$  % EK-Einheiten mit mindestens zwei EK-Einheiten in Woche 13-24 im Vergleich zur Screeningphase. Weiterhin wurden in der Studie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Für die Studie liegen insgesamt vier Datenschnitte vor (11. Mai 2018, 7. Januar 2019, 1. Juli 2019, 5. Januar 2021). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der präspezifizierte finale Datenschnitt vom 5. Januar 2021 herangezogen. Dieser enthält Daten zu zwei Auswertungszeitpunkten: Auswertungen zu Woche 48, die für die patientenberichteten Endpunkte (PROs) herangezogen werden und Auswertungen bis zur Entblindung, welche für die Bewertung aller weiteren patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt werden. Spätere Auswertungszeitpunkte basieren auf nicht-vergleichenden Daten und werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

Todesfälle wurden in der Studie BELIEVE als Sicherheitsereignisse erfasst. Zum Zeitpunkt des relevanten Datenschnitts trat in beiden Behandlungsarmen jeweils ein Todesfall auf. Für das Gesamtüberleben liegt somit für die Nutzenbewertung kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

## Morbidität

### *Transfusionsvermeidung (Transfusionsfreiheit)*

Der Endpunkt Transfusionsvermeidung (Transfusionsfreiheit) war definiert als Zeitraum ohne Erhalt von EK-Transfusionen über eine bestimmte Dauer innerhalb des Studienverlaufs. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen zu verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsvermeidung zwischen Studienwoche 1 bis 48 vorgelegt.

Der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie liegt eine durch die deutlich reduzierte Produktion von funktionsfähigem  $\beta$ -Globin verursachte Anämie zugrunde, die häufige und lebenslange EK-Transfusionen erforderlich macht. Die erforderlichen Transfusionen können bei den Patientinnen und Patienten trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.

Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet ein vorrangiges Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von Anämie-bedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf EK-Transfusionen erreicht wird.

Hinsichtlich der Auswertungen zu den verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsvermeidung (Transfusionsfreiheit) wird für die vorliegende Bewertung eine Transfusionsvermeidung von  $\geq 24$  Wochen als maßgeblicher Zeitraum angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsfreiheit von  $\geq 24$  Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Endpunkt Transfusionsvermeidung (Transfusionsfreiheit), operationalisiert als Anteil der Patientinnen und Patienten, die bis zur Entblindung der Studie über  $\geq 24$  Wochen keine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats benötigten, wird als patientenrelevant bewertet und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Eine Transfusionsfreiheit von  $\geq 24$  Wochen wurde bis zur Entblindung der Studie im Interventionsarm bei fünf Personen und im Kontrollarm bei keiner Person beobachtet. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *Transfusionslast*

Die Transfusionslast war in der Studie BELIEVE definiert als Anzahl transfundierter EK-Einheiten pro definiertem Zeitintervall. Die Gabe von EK-Transfusionen erfolgte in der Studie BELIEVE nach Ermessen des Prüfpersonals bei niedrigen Hb-Werten, Anämie assoziierten Symptomen oder Komorbiditäten. Für jede Person wurde individuell ein Prä-Transfusions-Wert auf Basis der Transfusionslast 24 Wochen vor Randomisierung festgelegt.

Allein die Reduktion der Transfusionshäufigkeit wird nicht *per se* als patientenrelevant erachtet, da sie keine Aussagen über eine langfristige Vermeidung von Transfusionen im Sinne einer Transfusionsunabhängigkeit erlaubt. Die Vorteile, die sich aus einer geringeren Anzahl

von Transfusionen ergeben, sollten sich auch in den patientenrelevanten Endpunkten der Endpunktkategorien Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegeln.

Insgesamt ist jedoch – insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass in der Studie BELIEVE keine Symptomatik erhoben wurde – unklar, welcherart Änderung bzw. Reduktion der Transfusionslast eine relevante und für die Patientinnen und Patienten spürbare Verbesserung abbildet. Der pharmazeutische Unternehmer legt auch keine Angaben dazu vor, wie sich eine teilweise Reduktion der Transfusionslast auf eine Verbesserung der Symptomatik wie auch die Vermeidung von Folgekomplikationen der Transfusionstherapie auswirkt oder ob sich hierfür Schwellenwerte ableiten lassen. Zusätzlich zeigen sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe unten).

Gemäß den Äußerungen der Fachgesellschaft in der mündlichen Anhörung ist eine Reduktion der Transfusionslast für die Patientinnen und Patienten insbesondere zur Vermeidung von Langzeitkomplikationen durch eine sekundäre Eisenüberladung sowie aufgrund einer Verbesserung der Lebensqualität insbesondere durch eine Verlängerung des Transfusionsintervalls relevant. Schlussfolgerungen hinsichtlich einer potentiellen Vermeidung längerfristiger transfusionsassoziiierter Folgekomplikationen basierend auf den Daten der Studie BELIEVE sind nicht möglich.

Eine Validierung der Transfusionslast als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Der Endpunkt Transfusionslast wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit in der vorliegenden Bewertung nur ergänzend dargestellt.

### *Gesamthospitalisierung*

Der Endpunkt Gesamthospitalisierung wurde in der Studie BELIEVE als Anzahl an Erwachsenen mit Hospitalisierungen jeglicher Ursache erhoben. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Luspatercept. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit Ereignisse des Endpunktes ebenfalls im Rahmen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfasst und somit doppelt berücksichtigt wurden.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie BELIEVE anhand des krankheitsspezifischen Fragebogens TranQoL (Transfusion-dependent quality of life questionnaire) und des generischen Fragebogens SF-36v2 (Short Form-36 Health Survey version 2) erhoben.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung der Lebensqualität vor. Durch die Therapie der  $\beta$ -Thalassämie soll vornehmlich eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden, sodass

für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur Verbesserung der Lebensqualität zu Woche 48 herangezogen werden.

#### *TranQoL*

Der TranQoL ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität von Personen mit transfusionsabhängigen Thalassämien, bestehend aus fünf Domänen und insgesamt 36 Fragen. Der Gesamtscore des Fragebogens kann Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität widerspiegelt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von 15 Punkten (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Insgesamt zeigen sich auf Basis der Responderanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### *SF-36v2*

Bei dem SF-36v2-Fragebogen handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus acht Domänen und insgesamt 36 Fragen. In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) herangezogen. Ein höherer Wert spiegelt eine bessere Lebensqualität wider.

Die jeweils vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von  $\geq 9,4$  (PCS) bzw.  $\geq 9,6$  (MCS) Punkten zur Verbesserung werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Es zeigen sich für die Verbesserung des PCS sowie des MCS keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität*

In der Gesamtschau zeigen sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit TranQoL und SF-36v2, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### Nebenwirkungen

##### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Bei nahezu allen Studienteilnehmern trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

##### *Schwerwiegende UE (SUE) und schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Hinsichtlich der SUE und schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) besteht jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Luspatercept im Vergleich zu Placebo.

##### *Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Bezüglich der Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

#### *Spezifische UE – Knochenschmerzen*

Für den Endpunkt Knochenschmerzen (Preferred Term) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Luspatercept.

#### *Fazit zu den Nebenwirkungen*

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Luspatercept in den Endpunkten schwerwiegende und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie im Detail für das spezifische UE Knochenschmerzen.

#### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept zur Behandlung von Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist, liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie BELIEVE vor.

In der abgeschlossenen Phase-III-Studie wird Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) mit Placebo + BSC verglichen. Die BSC beinhaltet u.a. Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen, Eisenchelatherapien sowie Antibiotikatherapien, antivirale und antimykotische Therapien und / oder Ernährungsunterstützungen nach Bedarf.

Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zur Transfusionsvermeidung und Gesamthospitalisierung vor. Für die vorliegende Bewertung wird eine Transfusionsvermeidung von  $\geq 24$  Wochen als maßgeblicher Zeitraum angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) ausgehen zu können. Auf Basis der Ergebnisse zur Transfusionsvermeidung von  $\geq 24$  Wochen lässt sich kein statistisch belastbarer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen feststellen. Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Luspatercept.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des TranQoL und des SF-36v2, lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen feststellen.

Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Luspatercept bei schwerwiegenden und schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie im Detail bei Knochenschmerzen. Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Die Interpretation der Studienergebnisse ist aufgrund der Unklarheiten hinsichtlich der fachinformationskonformen Anwendung von Luspatercept in der Studie BELIEVE mit Unsicherheiten verbunden. Insbesondere bezüglich des Luspatercept-Arms lässt sich nicht ausschließen, dass unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse teilweise bei

einem frühzeitigeren fachinformationskonformen Behandlungsabbruch vermeidbar gewesen wären.

Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten werden die vorliegenden Nachteile in den Endpunkten Gesamthospitalisierung, schwere UE und schwerwiegende UE als nicht hinreichend betrachtet, um in der Gesamtbewertung insgesamt einen geringeren Nutzen von Luspatercept gegenüber einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie, abzuleiten. Somit wird festgestellt, dass für Luspatercept gegenüber einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Luspatercept kann im vorliegenden Anwendungsgebiet für einzelne Patientinnen und Patienten eine relevante Therapieoption darstellen.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Reblozyl mit dem Wirkstoff Luspatercept aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze. Reblozyl wurde als Orphan Drug zugelassen. Luspatercept ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie, bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie BELIEVE vor, in der Luspatercept + Best-Supportive Care (BSC) mit Placebo + BSC verglichen wurde. Unter BSC konnte auch eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten entsprechend der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie eingesetzt werden.

Für das Gesamtüberleben kann weder ein Vorteil noch ein Nachteil durch eine Behandlung mit Luspatercept festgestellt werden.

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegt hinsichtlich der Gesamthospitalisierung ein Nachteil von Luspatercept vor.

Auf Basis der Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit von  $\geq 24$  Wochen lässt sich hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) kein statistisch belastbarer Unterschied feststellen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt ein Nachteil für Luspatercept in den Endpunkten zu schweren und schwerwiegenden UEs und im Detail bei

Knochenschmerzen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Es verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der fachinformationskonformen Gabe von Luspatercept, die sich insbesondere auf die Interpretation der Studienergebnisse zu Nebenwirkungen niederschlagen.

Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten wird insgesamt festgestellt, dass für Luspatercept gegenüber einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Luspatercept kann im vorliegenden Anwendungsgebiet für einzelne Patientinnen und Patienten eine relevante Therapieoption darstellen.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten auf Grundlage der vorgelegten Daten plausibel.

## **2.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Reblozyl (Wirkstoff: Luspatercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. August 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Luspatercept sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten inkl. Patientenausweis (nur für Frauen im gebärfähigen Alter) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält unter anderem eine Checkliste für medizinisches Fachpersonal, die vor Beginn jeder Behandlung, bei jeder Verabreichung und dann in regelmäßigen Abständen bei den Nachuntersuchungen einzusetzen ist. Der Patientenausweis ist Frauen im gebärfähigen Alter zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns auszuhändigen. Eine Behandlung mit Luspatercept darf nicht begonnen werden, wenn eine Frau schwanger ist. Luspatercept ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Patientinnen und Patienten müssen während der

Behandlung mit Luspatercept hochwirksame Verhütungsmittel anwenden. Wenn eine Patientin schwanger wird, ist Luspatercept abzusetzen.

Die Behandlung mit Luspatercept ist abzubrechen, wenn Patientinnen und Patienten nach neun Wochen Behandlung (drei Dosen) mit der höchsten Dosis keine Reduktion der Transfusionslast verzeichnen, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen) oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

## 2.5 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2023).

Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten, sowie die damit verbundene Chelattherapie bedarfsgerecht angewendet. Somit sind der Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr, die Behandlungsdauer/ Behandlungen (Tage) und die Behandlungstage/ Patientin bzw. Patienten patientenindividuell unterschiedlich.

Für Deferipron kommt bei der Thalassaemia major eine Kombinationstherapie mit einem anderen Chelatbildner in Betracht. Für die Kostenberechnung wird davon ausgegangen, dass Deferipron in der Regel als Monotherapie angewendet wird. Entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Monotherapie daher in den Kosten dargestellt.

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Luspatercept	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Patientenindividuell unterschiedlich			
Chelattherapie				
Deferasirox	Patientenindividuell unterschiedlich			
Deferipron	Patientenindividuell unterschiedlich			
Deferoxamin	Patientenindividuell unterschiedlich			

#### Verbrauch:

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten, sowie die damit verbundene Chelattherapie bedarfsgerecht angewendet. Für die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten sind die Dosierung/Anwendung, die Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage, der Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag, die Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr und der Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke somit patientenindividuell unterschiedlich. Für die Chelattherapie fallen die Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr und der Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke patientenindividuell unterschiedlich aus.

Der Wirkstoff Luspatercept wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017

– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).<sup>3</sup>

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, aufgerundet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Luspatercept	0,8 – 1,25 mg/kg	61,6 – 96,25 mg	1 x 75 mg – 1 x 25 mg + 1 x 75 mg	17,4	17,4 x 75 mg – 17,4 x 25 mg + 17,4 x 75 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bedarfsgerechte Transfusions-therapie mit Erythrozyten-konzentraten	Patientenindividuell unterschiedlich				
Chelattherapie					

<sup>3</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Deferasirox	7 – 28 mg/kg/Tag	539 – 2 156 mg	3 x 180 mg – 2 x 900 mg + 1 x 360 mg	Patientenindividuell unterschiedlich	
Deferipron	25 mg/kg	3 x 1 925 mg	6 x 1 000 mg	Patientenindividuell unterschiedlich	
Deferoxamin	20 – 60 mg/kg	1 540 – 4 620 mg	1 x 2 000 mg – 2 x 2000 mg + 2 x 500 mg	Patientenindividuell unterschiedlich	

#### Kosten:

Es sind keine Fertigarzneimittel für die bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in der Lauer-Taxe gelistet. Die Kosten der bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten sind somit nicht bezifferbar.

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Luspatercept, 25 mg	1 PIJ	1 358,00 €	2,00 €	127,82 €	1 228,18 €
Luspatercept, 75 mg	1 PIJ	3 974,34 €	2,00 €	383,46 €	3 588,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Nicht bezifferbar				
Chelattherapie					
Deferasirox 180 mg	90 FTA	49,88 €	2,00 €	1,83 €	46,05 €
Deferasirox 360 mg	90 FTA	130,16 €	2,00 €	5,64 €	122,52 €
Deferasirox 900 mg	30 FTA	450,03 €	2,00 €	20,82 €	427,21 €
Deferipron 1000 mg	50 FTA	273,58 €	2,00 €	24,89 €	246,69 €
Deferoxamin 2000 mg	10 PII	588,86 €	2,00 €	27,41 €	559,45 €
Deferoxamin 500 mg	10 PII	155,71 €	2,00 €	6,85 €	146,86 €
Abkürzungen: PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; FTA = Filmtabletten; PII = Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung					

Stand Lauer-Tabax: 15. Oktober 2023

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

Für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen inklusive Deferoxamin ist gemäß Anlage 3 Teil 7 Ziffer 6 pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 54 € abrechnungsfähig. Gemäß Anlage 3 Teil 7b ist für Reblozyl-haltige Lösungen abweichend von Anlage 3 Teil 7 Ziffer 7 für die Herstellung pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81 € abrechnungsfähig.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz

1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

#### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung

ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

#### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

##### Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer $\beta$ -Thalassämie verbunden ist

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Luspatercept (Reblozyl); Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand: Juni 2023

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. März 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 11. Mai 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Luspatercept beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Mai 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Luspatercept beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. August 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 25. September 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Oktober 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. November 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. September 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. September 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Oktober 2023 18. Oktober 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. November 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XIIAM-RL

Berlin, den 2. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des  
Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Luspatercept (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Millionen-  
Euro Grenze:  $\beta$ -Thalassämie, transfusionsabhängige Anämie)**

Vom 2. November 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. November 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Oktober 2023 (BAnz AT 24.11.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

- 1. Die Angaben zu Luspatercept in der Fassung des Beschlusses vom 21. Januar 2021 zum Anwendungsgebiet  $\beta$ -Thalassämie (BAnz AT 26. Februar 2021 B2) werden aufgehoben.**
- 2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Luspatercept gemäß dem Beschluss vom 21. September 2023 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

## **Luspatercept**

Beschluss vom: 2. November 2023

In Kraft getreten am: 2. November 2023

BAnz AT 07.12.2023 B2

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Februar 2023):**

Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. November 2023):**

Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Luspatercept gegenüber einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>4</sup>

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↓	Nachteil im Endpunkt Gesamthospitalisierung.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ); im Detail Nachteil bei UE Knochenschmerzen.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Doppelblinde, randomisierte Phase-III Studie BELIEVE:

- Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) vs. Placebo + BSC
- Finaler Datenschnitt vom 5. Januar 2021 (Auswertungszeitpunkte: zu Woche 48; bis Entblindung)

### Mortalität

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	
					Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>

<sup>4</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-43) sofern nicht anders indiziert.

		n (%)		n (%)	
Gesamtmortalität <sup>b</sup>					
	224	1 (0,4)	112	1 (0,9)	0,50 [0,03; 7,92] 0,736 <sup>c</sup>

## Morbidität

Endpunkt	Luspatercept + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> AD <sup>r</sup>
<b>Transfusionsvermeidung ≥ 24 Wochen<sup>d</sup></b>							
	224	5 (2,2)		112	0 (0)		5,52 [0,31; 99,03] 0,120 <sup>c</sup>
<b>Reduktion der Transfusionslast um ≥ 50 % über ≥ 24 Wochen im Vergleich zum Studienbeginn (ergänzend dargestellt)<sup>e</sup></b>							
	224	40 (17,9)		112	1 (0,9)		20,02 [2,78; 144,31] 0,003 AD: 17 %
<b>Gesamthospitalisierung<sup>c</sup></b>							
	224	40 (17,9)		112	5 (4,5)		4,00 [1,62; 9,85] <0,001 AD: 13,4 %
	N <sup>o</sup>	Werte Studienbeginn <sup>p</sup> MW (SD)	Änderung zu Entblindung MW [95 %-KI]	N <sup>o</sup>	Werte Studienbeginn <sup>p</sup> MW (SD)	Änderung zu Entblindung MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI] p-Wert
<b>Transfusionslast / 24 Wochen, stetige Analyse (ergänzend dargestellt)</b>							
	223	14,5 (3,6)	-2,35 [-2,75; -1,96]	111	14,8 (3,5)	0,43 [-0,12; 0,99]	-2,79 [-3,46; -2,12] < 0,001 <sup>q</sup>

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SF-36v2 (Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung zu Woche 48)</b>					
körperlicher Summenscore (PCS) <sup>f, g</sup>	183	12 (6,6)	91	5 (5,5)	1,21 [0,44; 3,34] 0,714
psychischer Summenscore (MCS) <sup>g, i</sup>	183	17 (9,3)	91	7 (7,7)	1,20 [0,52; 2,77] 0,674
<b>TranQoL (Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung zu Woche 48)</b>					
Gesamtscore <sup>h, j</sup>	186	20 (10,8)	91	7 (7,7)	1,38 [0,61; 3,13] 0,436
körperliche Gesundheit	186	34 (18,3)	91	11 (12,1)	1,52 [0,81; 2,85] -
emotionale Gesundheit	186	33 (17,7)	91	10 (11,0)	1,60 [0,83; 3,10] -
Sexuelle Aktivität	Keine verwertbaren Daten <sup>k</sup>				
familiäre Situation	186	35 (18,8)	91	12 (13,2)	1,43 [0,78; 2,61] -
Schule und Arbeit	186	39 (21,0)	90	21 (23,3)	0,90 [0,56; 1,45] -

## Nebenwirkungen<sup>l</sup>

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> AD <sup>r</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)</b>					
	223	216 (96,9)	109	102 (93,6)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	223	37 (16,6)	109	8 (7,3)	2,26 [1,09; 4,69] 0,029 <sup>m</sup> AD: 9,3 %
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE- Grad ≥ 3)<sup>n</sup></b>					
	223	70 (31,4)	109	19 (17,4)	1,80 [1,15; 2,83] 0,011 <sup>m</sup> AD: 14 %
<b>Abbruch wegen UEs</b>					
	223	15 (6,7)	109	2 (1,8)	3,67 [0,85; 15,77] 0,080 <sup>m</sup>
<b>Knochenschmerzen (Preferred Term)</b>					
	223	44 (19,7)	109	9 (8,3)	2,39 [1,23; 4,67] 0,011 <sup>m</sup> AD: 11,4 %
<p>a Falls nicht anders bezeichnet: Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für geografische Region; KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.</p> <p>b Todesfälle wurden im Rahmen der UEs erhoben.</p> <p>c Berechnung des IQWiG: RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)</p> <p>d definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten, die bis zur Entblindung der Studie über ≥ 24 Wochen keine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats benötigten.</p> <p>e definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion der transfundierten Erythrozytenkonzentrate über ≥ 24 Wochen um ≥ 50 % im Vergleich zu Studienbeginn (basierend auf den 24 Wochen vor Therapiebeginn) im Zeitraum bis zur Entblindung der Studie.</p> <p>f Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores PCS um ≥ 9,4 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 48 bei einer Skalenspannweite von 7 bis 63. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>g ergänzende Sensitivitätsanalysen des pharmazeutischen Unternehmers mit Ersetzung fehlender Werte als Non-Responder (RR [95 %-KI], p-Wert): PCS: 1,20 [0,43; 3,32], p = 0,731; MCS: 1,19 [0,51; 2,76], p = 0,691</p> <p>h Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Gesamtscores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 48 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>i Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores MCS um ≥ 9,6 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 48 bei einer Skalenspannweite von 6 bis 64. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>j ergänzende Sensitivitätsanalyse des pharmazeutischen Unternehmers mit Ersetzung fehlender Werte als Non-Responder (RR [95 %-KI], p-Wert): Gesamtscore: 1,39 [0,61; 3,17], p = 0,431</p>					

- k Es gehen im Interventions- bzw. Vergleichsarm nur 31 % bzw. 33 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in die Auswertung ein, die Daten sind daher nicht verwertbar.
- l Ereignisse, die ab dem Tag der 1. Dosis der Studienmedikation bis 9 Wochen nach der letzten Dosis auftraten
- m stratifiziert nach geografischer Region
- n operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$ ; Die Einteilung des Schweregrads von UEs, für die keine CTCAE-Kriterien definiert sind, erfolgte durch die Prüferin / den Prüfer mittels einer 5-Punkte-Skala (Grad 1: mild; Grad 2: moderat; Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich; Grad 5: tödlich).
- o Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- p transfundierte Erythrozytenkonzentrate innerhalb von 24 Wochen basierend auf dem 24-Wochen-Intervall vor bzw. am Tag der 1. Dosis der Studienmedikation
- q ANCOVA Modell adjustiert nach geografischer Region und Baselinewert
- r AD, Absolute Differenz nur bei statistisch signifikantem Unterschied, eigene Berechnung

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; MCS = Mental Component Summary; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PCS= Physical Component Summary; SD = Standardabweichung; SF-36v2 = Short Form-36 Health Survey Version 2; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TranQoL = Transfusion-dependent Quality of Life Questionnaire; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

## **2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist

ca. 250 – 330 Patientinnen und Patienten

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Reblozyl (Wirkstoff: Luspatercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. August 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Luspatercept sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten inkl. Patientenausweis (nur für Frauen im gebärfähigen Alter) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält unter anderem eine Checkliste für medizinisches Fachpersonal, die vor Beginn jeder Behandlung, bei jeder Verabreichung und dann in regelmäßigen Abständen bei den Nachuntersuchungen einzusetzen ist. Der Patientenausweis ist Frauen im gebärfähigen Alter zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns auszuhändigen. Eine Behandlung mit Luspatercept darf nicht begonnen werden, wenn eine Frau schwanger ist. Luspatercept ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Patientinnen und Patienten müssen während der

Behandlung mit Luspatercept hochwirksame Verhütungsmittel anwenden. Wenn eine Patientin schwanger wird, ist Luspatercept abzusetzen.

Die Behandlung mit Luspatercept ist abzubrechen, wenn Patientinnen und Patienten nach neun Wochen Behandlung (drei Dosen) mit der höchsten Dosis keine Reduktion der Transfusionslast verzeichnen, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen), oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Luspatercept	62 446,51 € – 83 816,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen: Herstellung von applikationsfertigen Einheiten

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Luspatercept	Zuschlag für die Herstellung einer Reblozyl-haltigen parenteralen Lösung	81 €	17,4	1 409,40 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Patientenindividuell unterschiedlich			
<b>Chelattherapie</b>				
Deferoxamin	Zuschlag für die Herstellung einer sonstigen parenteralen Lösung	54 €	Patientenindividuell unterschiedlich	

**5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. November 2023 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



# Bundesanzeiger

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
www.bundesanzeiger.de

## Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 7. Dezember 2023  
BAnz AT 07.12.2023 B2  
Seite 1 von 6

### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Luspatercept (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung  
der 30-Millionen-Euro-Grenze:  $\beta$ -Thalassämie, transfusionsabhängige Anämie)**

Vom 2. November 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. November 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Oktober 2023 (BAnz AT 24.11.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Luspatercept in der Fassung des Beschlusses vom 21. Januar 2021 zum Anwendungsgebiet  $\beta$ -Thalassämie (BAnz AT 26.02.2021 B2) werden aufgehoben.
- In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Luspatercept gemäß dem Beschluss vom 21. September 2023 nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

#### Luspatercept

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Februar 2023):

Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. November 2023):

Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.

- Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Luspatercept gegenüber einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:\*

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↓	Nachteil im Endpunkt Gesamthospitalisierung.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ); im Detail Nachteil bei UE Knochenschmerzen.

\* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-43), sofern nicht anders indiziert.



### Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

### Doppelblinde, randomisierte Phase-III Studie BELIEVE:

- Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) vs. Placebo + BSC
- Finaler Datenschnitt vom 5. Januar 2021 (Auswertungszeitpunkte: zu Woche 48; bis Entblindung)

### Mortalität

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
Gesamtmortalität <sup>b</sup>	224	1 (0,4)	112	1 (0,9)	0,50 [0,03; 7,92] 0,736 <sup>c</sup>

### Morbidität

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> AD <sup>f</sup>
Transfusionsvermeidung ≥ 24 Wochen <sup>d</sup>	224	5 (2,2)	112	0 (0)	5,52 [0,31; 99,03] 0,120 <sup>c</sup>

### Reduktion der Transfusionslast um ≥ 50 % über ≥ 24 Wochen im Vergleich zum Studienbeginn (ergänzend dargestellt)<sup>e</sup>

	224	40 (17,9)	112	1 (0,9)	20,02 [2,78; 144,31] 0,003 AD: 17 %
--	-----	-----------	-----	---------	--

### Gesamthospitalisierung<sup>c</sup>

	224	40 (17,9)	112	5 (4,5)	4,00 [1,62; 9,85] < 0,001 AD: 13,4 %		
	N <sup>o</sup>	Werte Studienbeginn <sup>p</sup> MW (SD)	Änderung zu Entblindung MW [95 %-KI]	N <sup>o</sup>	Werte Studienbeginn <sup>p</sup> MW (SD)	Änderung zu Entblindung MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI] p-Wert

### Transfusionslast/24 Wochen, stetige Analyse (ergänzend dargestellt)

	223	14,5 (3,6)	-2,35 [-2,75; -1,96]	111	14,8 (3,5)	0,43 [-0,12; 0,99]	-2,79 [-3,46; -2,12] < 0,001 <sup>q</sup>
--	-----	------------	----------------------	-----	------------	--------------------	--



### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
SF-36v2 (Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung zu Woche 48)					
körperlicher Summenscore (PCS) <sup>f, g</sup>	183	12 (6,6)	91	5 (5,5)	1,21 [0,44; 3,34] 0,714
psychischer Summenscore (MCS) <sup>g, i</sup>	183	17 (9,3)	91	7 (7,7)	1,20 [0,52; 2,77] 0,674
TranQoL (Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung zu Woche 48)					
Gesamtscore <sup>h, j</sup>	186	20 (10,8)	91	7 (7,7)	1,38 [0,61; 3,13] 0,436
körperliche Gesundheit	186	34 (18,3)	91	11 (12,1)	1,52 [0,81; 2,85] –
emotionale Gesundheit	186	33 (17,7)	91	10 (11,0)	1,60 [0,83; 3,10] –
Sexuelle Aktivität	Keine verwertbaren Daten <sup>k</sup>				
familiäre Situation	186	35 (18,8)	91	12 (13,2)	1,43 [0,78; 2,61] –
Schule und Arbeit	186	39 (21,0)	90	21 (23,3)	0,90 [0,56; 1,45] –
Nebenwirkungen <sup>l</sup>					
Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> AD <sup>r</sup>
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	223	216 (96,9)	109	102 (93,6)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	223	37 (16,6)	109	8 (7,3)	2,26 [1,09; 4,69] 0,029 <sup>m</sup> AD: 9,3 %
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) <sup>n</sup>					
	223	70 (31,4)	109	19 (17,4)	1,80 [1,15; 2,83] 0,011 <sup>m</sup> AD: 14 %



### Abbruch wegen UEs

	223	15 (6,7)	109	2 (1,8)	3,67 [0,85; 15,77] 0,080 <sup>m</sup>
--	-----	----------	-----	---------	---

### Knochenschmerzen (Preferred Term)

	223	44 (19,7)	109	9 (8,3)	2,39 [1,23; 4,67] 0,011 <sup>m</sup> AD: 11,4 %
--	-----	-----------	-----	---------	--

- a Falls nicht anders bezeichnet: Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für geografische Region; KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.
- b Todesfälle wurden im Rahmen der UEs erhoben.
- c Berechnung des IQWiG: RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)
- d Definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten, die bis zur Entblindung der Studie über  $\geq 24$  Wochen keine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats benötigten.
- e Definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion der transfundierten Erythrozytenkonzentrate über  $\geq 24$  Wochen um  $\geq 50$  % im Vergleich zu Studienbeginn (basierend auf den 24 Wochen vor Therapiebeginn) im Zeitraum bis zur Entblindung der Studie.
- f Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores PCS um  $\geq 9,4$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 48 bei einer Skalenspannweite von 7 bis 63. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
- g ergänzende Sensitivitätsanalysen des pharmazeutischen Unternehmers mit Ersetzung fehlender Werte als Non-Responder (RR [95 %-KI], p-Wert): PCS: 1,20 [0,43; 3,32], p = 0,731; MCS: 1,19 [0,51; 2,76], p = 0,691
- h Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Gesamtscores um  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 48 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
- i Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores MCS um  $\geq 9,6$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 48 bei einer Skalenspannweite von 6 bis 64. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
- j ergänzende Sensitivitätsanalyse des pharmazeutischen Unternehmers mit Ersetzung fehlender Werte als Non-Responder (RR [95 %-KI], p-Wert): Gesamtscore: 1,39 [0,61; 3,17], p = 0,431
- k Es gehen im Interventions- bzw. Vergleichsarm nur 31 % bzw. 33 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in die Auswertung ein, die Daten sind daher nicht verwertbar.
- l Ereignisse, die ab dem Tag der 1. Dosis der Studienmedikation bis 9 Wochen nach der letzten Dosis auftraten
- m stratifiziert nach geografischer Region
- n Operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$ ; die Einteilung des Schweregrads von UEs, für die keine CTCAE-Kriterien definiert sind, erfolgte durch die Prüferin/den Prüfer mittels einer 5-Punkte-Skala (Grad 1: mild; Grad 2: moderat; Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich; Grad 5: tödlich).
- o Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- p transfundierte Erythrozytenkonzentrate innerhalb von 24 Wochen basierend auf dem 24-Wochen-Intervall vor bzw. am Tag der 1. Dosis der Studienmedikation
- q ANCOVA Modell adjustiert nach geografischer Region und Baselinewert
- r AD, Absolute Differenz nur bei statistisch signifikantem Unterschied, eigene Berechnung

#### Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; MCS = Mental Component Summary; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PCS = Physical Component Summary; SD = Standardabweichung; SF-36v2 = Short Form-36 Health Survey Version 2; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TranQoL = Transfusion-dependent Quality of Life Questionnaire; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist  
ca. 250 bis 330 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Reblozyl (Wirkstoff: Luspatercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. August 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Luspatercept sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.



Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten inklusive Patientenausweis (nur für Frauen im gebärfähigen Alter) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält unter anderem eine Checkliste für medizinisches Fachpersonal, die vor Beginn jeder Behandlung, bei jeder Verabreichung und dann in regelmäßigen Abständen bei den Nachuntersuchungen einzusetzen ist. Der Patientenausweis ist Frauen im gebärfähigen Alter zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns auszuhändigen. Eine Behandlung mit Luspatercept darf nicht begonnen werden, wenn eine Frau schwanger ist. Luspatercept ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Patientinnen und Patienten müssen während der Behandlung mit Luspatercept hochwirksame Verhütungsmittel anwenden. Wenn eine Patientin schwanger wird, ist Luspatercept abzusetzen.

Die Behandlung mit Luspatercept ist abzubrechen, wenn Patientinnen und Patienten nach neun Wochen Behandlung (drei Dosen) mit der höchsten Dosis keine Reduktion der Transfusionslast verzeichnen, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleit-erkrankungen), oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Luspatercept	62 446,51 € – 83 816,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen: Herstellung von applikationsfertigen Einheiten

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Luspatercept	Zuschlag für die Herstellung einer Reblozyl-haltigen parenteralen Lösung	81 €	17,4	1 409,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Patientenindividuell unterschiedlich			
Chelattherapie				
Deferoxamin	Zuschlag für die Herstellung einer sonstigen parenteralen Lösung	54 €	Patientenindividuell unterschiedlich	

#### 5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können.

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist

– Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. November 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. Mai 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Luspatercept eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (Neubewertung Orphan > 30 Mio: $\beta$ -Thalassämie, transfusionsabhängige Anämie)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Luspatercept
- **Handelsname:** Reblozyl
- **Therapeutisches Gebiet:** Beta-Thalassämie (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
- **Orphan Drug:** ja

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.08.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.09.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-05-15-D-945)

### Modul 1A

(PDF 467,74 kB)

### Modul 2A

(PDF 494,74 kB)

### Modul 3A

(PDF 1,39 MB)

### Modul 4A

(PDF 7,59 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 789,85 kB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (Neubewertung Orphan > 30 Mio:  $\beta$ -Thalassämie, transfusionsabhängige Anämie Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Luspatercept (Reblozyl)

Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie:

**Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Luspatercept:

- eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie

Stand der Information: März 2022

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 15.08.2023 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 1,15 MB)

### **Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren**

(PDF 116,35 kB)

## **Stellungnahmen**

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.09.2023
  - Mündliche Anhörung: 25.09.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 18.09.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossienummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

**Word**

(Word 57,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.09.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Luspatercept - 2023-05-15-D-945*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 25.09.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.09.2023 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossienummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (Neubewertung Orphan > 30 Mio:  $\beta$ -Thalassämie, transfusionsabhängige Anämie)  
**Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.08.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.04.2023 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)

[Verfahren vom 15.05.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25. September 2023 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Luspatercept**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	05.09.2023
Novo Nordisk Pharma GmbH	17.08.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.09.2023
DGHO	06.09.2023

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Frau Bazarganipour	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Ellis	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Land	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Uhl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)</b>						
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Alashkar	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
<b>Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)</b>						
Herr Prof. Dr. Cario	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
<b>Novo Nordisk Pharma GmbH</b>						
Herr Dr. Kiencke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	05.09.2023
Stellungnahme zu	Luspatercept / Reblozyl® im Anwendungsgebiet A, Beta-Thalassämie, transfusionsabhängige Anämie
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 11.05.2023 hat die Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA (im Folgenden BMS) für den Wirkstoff Luspatercept ein Dossier zur erneuten Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze) beim G-BA eingereicht. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die Behandlung von Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (TDT) verbunden ist.</p> <p>Das Verfahren startete am 15.05.2023. Die Nutzenbewertung durch das IQWiG wurde am 15.08.2023 veröffentlicht [1].</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme von BMS befasst sich im allgemeinen Teil mit der vorliegenden Evidenz und der Ableitung des Zusatznutzens.</p> <p><b>Hintergrund</b></p> <p>Die Beta-Thalassämie ist eine erblich bedingte, hämatologische Erkrankung. Aufgrund vererbter Mutationen im Beta-Globin-Gen kommt es bei der Beta-Thalassämie zu einer reduzierten oder fehlenden Beta-Globin-Synthese. Dies führt in der Folge zu einer ineffektiven Erythropoese, die bei Patient:innen mit TDT mit klinischer Morbidität, Eisenüberladung und vielfältigen Organschäden verbunden ist. TDT-Patient:innen leiden seit dem Kindesalter unter einer hohen Krankheitslast und verminderten Lebensqualität infolge Anämie-assoziiierter Symptome und Folgekomplikationen aufgrund ihrer Erkrankung und der dauerhaften Transfusionstherapie. Patient:innen mit TDT sind bereits ab der frühen Kindheit und fortan lebenslang auf eine</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Eisenchelatherapie angewiesen. Allein diese Notwendigkeit zeigt den großen medizinischen Bedarf an neuen, wirksamen Behandlungsoptionen, mit denen die Transfusionslast verringert und gleichzeitig die Lebensqualität der Patient:innen aufrechterhalten oder verbessert werden kann.</p> <p>Das primäre Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet von Luspatercept in der Beta-Thalassämie ist die Verminderung der Anämie-assoziierten Morbidität, die Verbesserung der Langzeitkontrolle der Erkrankung und der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität und Autonomie der Patient:innen. Vor der Zulassung von Luspatercept im Jahr 2020 standen hierfür mit der regelmäßigen Transfusion von EK, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren, nur unzureichende, lediglich supportive Therapieoptionen, zur Verfügung. Der therapeutische Bedarf war vor der Zulassung von Luspatercept dementsprechend hoch. Dies unterstreicht auch die klare Behandlungsempfehlung für Luspatercept in den aktuellen Leitlinien bei Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist [2, 3].</p> <p>Seit der Zulassung von Luspatercept steht eine Therapie zur Verfügung, die den hohen therapeutischen Bedarf adressiert [4]. Durch eine verbesserte Bereitstellung funktionsfähiger, körpereigener Erythrozyten ist ein Großteil der transfusionsabhängigen Patient:innen mit Luspatercept in der Lage eine signifikante Reduktion ihrer Transfusionslast zu erreichen [5]. Damit können auch die</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>transfusionsbedingten Risiken und Belastungen, denen transfusionsabhängige Patient:innen ausgesetzt sind, spürbar gemindert werden.</p> <p>Neben dem hohen therapeutischen Bedarf der Patient:innen besteht auch ein bedeutender gesellschaftlicher Bedarf nach einem Arzneimittel, das den Verbrauch an Transfusionen mit Blutprodukten reduzieren kann. So fordert beispielsweise die Bundesärztekammer in ihren Leitlinien einen restriktiven Einsatz bei Substitutionsbehandlungen mit Blutprodukten – alternative Therapien sollten, wenn möglich, bevorzugt eingesetzt werden [6, 7]. Luspatercept stellt eine solche alternative Therapie dar und vermag damit, neben der Deckung des therapeutischen Bedarfs, auch den gesellschaftlichen Bedarf zu adressieren.</p> <p>Luspatercept ist ein „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats und der erste und einzige Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der Erythrozyten-Reifungs-Aktivatoren, der eine aktive Behandlung des Erythrozyten-Reifungs-Defekts bei erwachsenen Patient:innen mit Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, ermöglicht.</p> <p>Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Luspatercept beruhen auf der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie BELIEVE, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patient:innen mit Anämie,</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, untersucht wurde.</p> <p><b>Nutzenbewertung</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung führt das IQWiG auf, dass ausschließlich negative Effekte für Luspatercept vorlägen. Weiterhin sei unklar, welcherart Änderung bzw. Reduktion der Transfusionslast eine relevante und für die Patient:innen spürbare Verbesserung abbildet. Dies ist für BMS nicht nachvollziehbar und wird im spezifischen Teil der Stellungnahme näher adressiert.</p> <p>Anhand der Studie BELIEVE kann gezeigt werden, dass Luspatercept alle wichtigen Therapieziele im Anwendungsgebiet der TDT erreicht:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• eine <b>langfristige Reduktion der Transfusionslast</b>, bis hin zu <b>phasenweiser Transfusionsfreiheit</b>,</li><li>• eine <b>klinisch relevante Verbesserung der Erythropoese und Kontrolle der Anämie</b>, bestätigt durch eine langfristige Stabilisierung der Hämoglobin (Hb)-Werte, sowie</li><li>• den <b>Erhalt der Lebensqualität</b> und die <b>Verbesserung der Autonomie</b> der Patient:innen durch Zeitersparnis und mehr Flexibilität im Alltag.</li></ul> <p>Als negative Effekte führt das IQWiG nicht-quantifizierbare Nachteile bei schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, sowie</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einen geringen Nachteil in Bezug auf Knochenschmerzen bei nicht schwerwiegenden / nicht schweren unerwünschten Ereignissen auf (siehe zu Knochenschmerzen auch den spezifischen Teil der Stellungnahme). Zusätzlich zu den vom IQWiG genannten Unsicherheiten, die eine Überschätzung der Nachteile unter Luspatercept nahelegen, führen die genannten Ereignisse nicht zu einer relevanten Einschränkung der Therapie oder einer Reduktion der Lebensqualität. Aus Sicht von BMS liegt daher insgesamt ein annehmbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil vor.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Zusammengenommen ergibt sich durch Luspatercept zur Behandlung von Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, <b>eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens</b>, begründet in einer signifikanten und spürbaren Reduktion der Transfusionslast bis hin zu einer vorübergehenden Transfusionsfreiheit über klinisch- und patientenrelevante Zeiträume unter einer stabilen Aufrechterhaltung der Lebensqualität. Somit besteht aus Sicht von BMS ein <b>Zusatznutzen</b> gegenüber der zVT.</p> <p>BMS möchte weiterhin zu folgenden spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung Stellung nehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion der Transfusionslast (Seite 60)</li> <li>• Erhebungsdauer Mortalität (Seite 69)</li> </ul>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept zur Behandlung von Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer <math>\beta</math>-Thalassämie verbunden ist, liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie BELIEVE vor.</p> <p>In der abgeschlossenen Phase-III-Studie wird Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) mit Placebo + BSC verglichen. Die BSC beinhaltet u.a. Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen, Eisenchelattherapien sowie Antibiotikatherapien, antivirale und antimykotische Therapien und / oder Ernährungsunterstützungen nach Bedarf.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• UE Knochenschmerzen (Seite 70)</li> <li>• Jahrestherapiekosten Luspatercept (Seite 72)</li> <li>• Jahrestherapiekosten Deferipron (Seite 74)</li> <li>• Infusionssysteme für die Gabe von Deferoxamin (Seite 75)</li> </ul>	<p>Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zur Transfusionsvermeidung und Gesamthospitalisierung vor. Für die vorliegende Bewertung wird eine Transfusionsvermeidung von <math>\geq 24</math> Wochen als maßgeblicher Zeitraum angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) ausgehen zu können. Auf Basis der Ergebnisse zur Transfusionsvermeidung von <math>\geq 24</math> Wochen lässt sich kein statistisch belastbarer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen feststellen. Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Luspatercept.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des TranQoL und des SF-36v2, lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen feststellen.</p> <p>Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Luspatercept bei schwerwiegenden und schweren UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) sowie im Detail bei Knochenschmerzen. Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.</p> <p>Die Interpretation der Studienergebnisse ist aufgrund der Unklarheiten hinsichtlich der fachinformationskonformen Anwendung von</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Luspatercept in der Studie BELIEVE mit Unsicherheiten verbunden. Insbesondere bezüglich des Luspatercept-Arms lässt sich nicht ausschließen, dass unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse teilweise bei einem frühzeitigeren fachinformationskonformen Behandlungsabbruch vermeidbar gewesen wären.</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten werden die vorliegenden Nachteile in den Endpunkten Gesamthospitalisierung, schwere UE und schwerwiegende UE als nicht hinreichend betrachtet, um in der Gesamtbewertung insgesamt einen geringeren Nutzen von Luspatercept gegenüber einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie, abzuleiten. Somit wird festgestellt, dass für Luspatercept gegenüber einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>Luspatercept kann im vorliegenden Anwendungsgebiet für einzelne Patientinnen und Patienten eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.29	<p><b><u>Reduktion der Transfusionslast</u></b></p> <p><b>Anmerkung des IQWiG:</b></p> <p><i>„Ergänzend wird hinsichtlich der Transfusionslast die Änderung der Transfusionslast (durchschnittliche transfundierte Erythrozytenkonzentrat-Einheiten / 24 Wochen) im Zeitraum bis zur Entblindung der Studie sowie der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion der transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten über <math>\geq 24</math> Wochen um <math>\geq 50\%</math> im Vergleich zu Studienbeginn im Zeitraum bis zur Entblindung der Studie dargestellt. Insgesamt ist jedoch – insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass in der Studie BELIEVE keine Symptomatik erhoben wurde – unklar, welcherart Änderung bzw. Reduktion der Transfusionslast eine relevante und für die Patientinnen und Patienten spürbare Verbesserung abbildet. Der pU legt auch keine Angaben dazu vor, wie sich eine teilweise Reduktion der Transfusionslast auf eine Verbesserung der Symptomatik wie auch die Vermeidung von Folgekomplikationen der Transfusionstherapie auswirkt oder ob sich hierfür Schwellenwerte ableiten lassen. Dies wird in der vorliegenden Nutzenbewertung bei der Interpretation der Ergebnisse zur Änderung bzw. Reduktion der Transfusionslast berücksichtigt.“</i></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Position von BMS:</b></p> <p>Transfusionsabhängige Beta-Thalassämie-Patient:innen benötigen regelmäßig, i. d. R. alle zwei bis vier Wochen, EK-Transfusionen. Die Therapie mit EK-Transfusionen birgt das Risiko teils schwerwiegender akuter und langfristiger Folgekomplikationen und ermöglicht keine stabile Kontrolle der Anämie. Zu den möglichen klinischen Komplikationen zählen sowohl akute, z. B. schwere allergische und hämolytische Reaktionen, als auch verzögert einsetzende Reaktionen, wie bspw. eine Alloimmunität, in vielen Fällen kombiniert mit einer Autoimmunhämolyse, sowie die sekundäre Eisenüberladung. In der Folge der Eisenüberladung wird weiterhin eine Chelattherapie erforderlich, die die Patient:innen aufgrund der notwendigen Adhärenz – je nach eingesetztem Medikament – bereits in ihrer Durchführung erheblich belasten kann. Die Chelattherapie ist zudem mit dem Risiko für Nebenwirkungen assoziiert, was zusätzliche Verlaufsuntersuchungen zur Detektion bzw. dem Ausschluss solcher Nebenwirkungen erforderlich macht.</p> <p>TDT-Patient:innen beginnen bereits im Kindesalter mit der chronischen Transfusionstherapie, so dass ihr Risiko für Komplikationen,</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen lebenslang stetig ansteigt. Die Transfusionstherapie geht des Weiteren mit erheblichen psychosozialen und zeitlichen Belastungen für die Patient:innen einher und ist insgesamt nur als unzureichende therapeutische Maßnahme anzusehen [2].</p> <p><b>Eine Reduktion der Transfusionslast stellt somit für Patient:innen mit Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, das wichtigste und ein für die Patient:innen unmittelbar spürbares Therapieziel dar.</b></p> <p>Die Reduktion der Transfusionslast ist im vorliegenden Anwendungsgebiet demnach ein patientenrelevantes Therapieziel, durch das Nebenwirkungen, Folgekomplikationen und Belastungen der Transfusionstherapie auch langfristig minimiert werden können. So werden verhältnismäßig zur Reduktion der Transfusionslast auch die Risiken der Transfusionstherapie und sekundären Eisenüberladung und – durch eine mögliche Reduktion der Einnahme von Eisenchelatoren – Nebenwirkungen der Eisenchelattherapie vermindert. Insbesondere vor dem chronischen Hintergrund der Erkrankung ist dies für die betroffenen Patient:innen langfristig von großer Bedeutung.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die große Patientenrelevanz der Reduktion der Transfusionslast wurde auch in der mündlichen Anhörung im Rahmen der Erstbewertung und im Rahmen des Zulassungsprozesses bestätigt:</p> <p>So wurde die Reduktion der Transfusionslast im Sinne einer Streckung der Transfusionsintervalle durch klinische Experten der DGHO als eine „<b>entscheidende Erleichterung für den Patienten</b>“ bzw. als „<b>hoch patientenrelevant</b>“ erachtet. Weiterhin wurde z. B. auch eine reine Reduktion der EK-Einheiten pro Transfusion als relevant eingeschätzt, „weil es von der Zeit her kürzer ist und alle anderen transfusionsassoziierten Risiken damit auch vermindert werden“ [8]. Dies wurde zuvor auch im Rahmen des Zulassungsprozesses durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) sowie dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA bestätigt. So stellt das COMP auf Basis der Reduktion der Transfusionslast einen klinisch relevanten Vorteil von Luspatercept gegenüber den bestehenden Therapieoptionen fest, während das CHMP zudem explizit die Patientenrelevanz der Reduktion von Transfusionen aufführt [9, 10].</p> <p>Die im Dossier dargestellten Analysen zur Reduktion der Transfusionslast und zum Erreichen einer vorübergehenden Transfusionsfreiheit zeigen eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Luspatercept. Sowohl in Bezug auf die Reduktion der Transfusionslast um <math>\geq 33\%</math> über beliebige 24 Wochen (RR [95 %-KI]: 16,02 [5,20; 49,38; <math>p &lt; 0,001</math>], als auch um</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>≥ 50 % über beliebige 24 Wochen (RR [95 %-KI]: 20,02 [2,78; 144,31]; p = 0,003) ergab sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Luspatercept. Diese signifikanten Vorteile in der Reduktion einzelner Transfusionen spiegeln sich auch in einem signifikanten Vorteil für Luspatercept im Endpunkt Transfusionsfreiheit über mindestens 8 Wochen wider (RR [95 %-KI]: 6,05 [1,46; 25,10]; p = 0,013) (siehe nachfolgende Tabellen).</p> <p>Zudem weisen auch die Ergebnisse zur Verringerung der Serum-Ferritin-Spiegel unter Luspatercept im Vergleich zu Placebo auf einen positiven Effekt der reduzierten Transfusionslast auf die Eisenüberladung der Patient:innen hin (mittlere Differenz zu Woche 48 [95 %-KI]: -342,6 µg/l [-498,3; -186,9]; p &lt; 0,001). Hierdurch kann eine langfristige Reduktion des Risikos von Siderose-bedingten Organschäden erwartet werden.</p> <p>Zusammenfassend zeigte sich somit unter Luspatercept sowohl eine statistisch signifikante und relevante Reduktion der Transfusionslast als auch eine spürbare Streckung der Transfusionsintervalle bzw. eine vorübergehende Transfusionsfreiheit.</p> <p><b>Anteil der Patient:innen mit einer Reduktion der Transfusionslast bis zur Entblindung der Studie BELIEVE</b></p> <table border="1" data-bbox="320 1241 1205 1310"> <thead> <tr> <th data-bbox="320 1241 488 1310">Zeitraum</th> <th data-bbox="488 1241 719 1310">Luspatercept + BSC (N=224)</th> <th data-bbox="719 1241 943 1310">Placebo + BSC (N=112)</th> <th data-bbox="943 1241 1205 1310">Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Zeitraum	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC					
Zeitraum	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC							

	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RR [95-%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>≥ 33 % Reduktion über beliebige 24 Wochen<sup>(1)</sup></b>	224	96 (42,9)	112	3 (2,7)	16,02 [5,20; 49,38] <b>&lt; 0,001</b>
<b>≥ 50 % Reduktion über beliebige 24 Wochen<sup>(1)</sup></b>	224	40 (17,9)	112	1 (0,9)	20,02 [2,78; 144,31] <b>0,003</b>
<p>Studie BELIEVE; ITT-Population; finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021  <sup>(1)</sup> Reduktion im Vergleich zu den 24 Wochen vor Therapiebeginn.  <sup>(2)</sup> RR mittels Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für geografische Region; KI und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.            BSC: <i>Best-Supportive-Care</i>; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall</p>					
<p><b>Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit über mindestens 8 Wochen bis zur Entblinding der Studie BELIEVE</b></p>					
Zeitraum	Luspatercept + BSC (N=224)		Placebo + BSC (N=112)		Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RR [95-%-KI] p-Wert <sup>(1)</sup>
<b>Transfusionsfrei heit ≥ 8 Wochen</b>	224	24 (10,7)	112	2 (1,8)	6,05 [1,46; 25,10] <b>0,013</b>
<p>Studie BELIEVE; ITT-Population; finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021  <sup>(1)</sup> RR mittels Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für geografische Region; KI und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.            BSC: <i>Best-Supportive-Care</i>; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall</p>					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Reduktion der Transfusionslast, operationalisiert als die Reduktion der transfundierten EK-Einheiten über <math>\geq 24</math> Wochen um <math>\geq 33\%</math> bzw. <math>\geq 50\%</math> im Vergleich zu Studienbeginn, wie auch die vorübergehende Transfusionsfreiheit über mindestens 8 Wochen sind patientenrelevant. Die statistisch signifikanten Vorteile von Luspatercept gegenüber der zVT sind deshalb bei der Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet zu berücksichtigen. Aufgrund der spürbaren Linderung der Erkrankung durch Reduktion der Transfusionen liegt für den Endpunkt ein <b>Zusatznutzen</b> von Luspatercept gegenüber der zVT vor.</p>	<p>Die Transfusionslast war in der Studie BELIEVE definiert als Anzahl transfundierter EK-Einheiten pro definiertem Zeitintervall. Die Gabe von EK-Transfusionen erfolgte in der Studie BELIEVE nach Ermessen des Prüfpersonals bei niedrigen Hb-Werten, Anämie assoziierten Symptomen oder Komorbiditäten. Für jede Person wurde individuell ein Prä-Transfusions-Wert auf Basis der Transfusionslast 24 Wochen vor Randomisierung festgelegt.</p> <p>Allein die Reduktion der Transfusionshäufigkeit wird nicht <i>per se</i> als patientenrelevant erachtet, da sie keine Aussagen über eine langfristige Vermeidung von Transfusionen im Sinne einer Transfusionsunabhängigkeit erlaubt. Die Vorteile, die sich aus einer geringeren Anzahl von Transfusionen ergeben, sollten sich auch in den patientenrelevanten Endpunkten der Endpunktkategorien Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegeln.</p> <p>Insgesamt ist jedoch – insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass in der Studie BELIEVE keine Symptomatik erhoben wurde – unklar, welcherart Änderung bzw. Reduktion der Transfusionslast</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>eine relevante und für die Patientinnen und Patienten spürbare Verbesserung abbildet. Der pharmazeutische Unternehmer legt auch keine Angaben dazu vor, wie sich eine teilweise Reduktion der Transfusionslast auf eine Verbesserung der Symptomatik wie auch die Vermeidung von Folgekomplikationen der Transfusionstherapie auswirkt oder ob sich hierfür Schwellenwerte ableiten lassen. Zusätzlich zeigen sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe unten).</p> <p>Gemäß den Äußerungen der Fachgesellschaft in der mündlichen Anhörung ist eine Reduktion der Transfusionslast für die Patientinnen und Patienten insbesondere zur Vermeidung von Langzeitkomplikationen durch eine sekundäre Eisenüberladung sowie aufgrund einer Verbesserung der Lebensqualität insbesondere durch eine Verlängerung des Transfusionsintervalls relevant. Schlussfolgerungen hinsichtlich einer potentiellen Vermeidung längerfristiger transfusionsassoziiierter Folgekomplikationen basierend auf den Daten der Studie BELIEVE sind nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Eine Validierung der Transfusionslast als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.</p> <p>Der Endpunkt Transfusionslast wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit in der vorliegenden Bewertung nur ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.24	<p><b><u>Erhebungsdauer Mortalität</u></b></p> <p><b>Anmerkungen des IQWiG:</b></p> <p><i>„Da die Beobachtungsdauer für die Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen an die Behandlungsdauer geknüpft ist (bis 9 Wochen nach der letzten Dosis), ist davon auszugehen, dass diese – ebenso wie die Behandlungsdauer – zwischen den Studienarmen vergleichbar ist.“</i></p> <p><b>Anmerkung BMS:</b></p> <p>Das Überleben von Patient:innen wurde auch losgelöst von der Erfassung unerwünschter Ereignisse für die gesamte Dauer ihrer Studienteilnahme erhoben. Eine deskriptive Analyse der Gesamtbeobachtungsdauer (definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Patientenkontakt bzw. bis zum Studienabbruch oder Tod) findet sich in Tabelle 4-15 des Modul 4A. Die dort dargestellte Dauer entspricht demnach der Beobachtungsdauer für die Mortalität. Analog zur Behandlungsdauer ist auch die Gesamtbeobachtungsdauer im Zeitraum bis zur Entblindung mit 76 Wochen vs. 75 Wochen zwischen den Studienarmen vergleichbar.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V ergeben sich hieraus keine Konsequenzen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.37	<p><b><u>UE Knochenschmerzen</u></b></p> <p><b>Anmerkung des IQWiG:</b></p> <p><i>„Für den Endpunkt Knochenschmerzen (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</i></p> <p><i>Die meisten Ereignisse traten bereits früh im Verlauf der Behandlung auf (siehe Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 4 in I Anhang B). Die beschriebene Unsicherheit bei der Anwendung von Luspatercept in der Studie BELIEVE (siehe Abschnitt I 3.2) – potenzielle Fortführung der Therapie trotz fehlender Reduktion der Transfusionslast mit der höchsten Luspatercept-Dosis – ist für die Bestimmung des Ausmaßes des beobachteten Effekts für den Endpunkt Knochenschmerzen (PT, UEs) daher ohne Konsequenz. Das Ausmaß des beobachteten Effekts lässt sich für diesen Endpunkt quantifizieren.“</i></p> <p><b>Position von BMS:</b></p> <p>Knochenschmerzen sind für Luspatercept bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen und entsprechend in der Fachinformation von Reblozyl® aufgeführt [11]. Das Auftreten von Knochenschmerzen unter Luspatercept ist transient – in der Regel auf die ersten 3 Monate begrenzt – und deutet auf eine verstärkte Knochenmarksaktivität (Stimulation der Erythropoese), d. h. auf die</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gewünschte Wirkung von Luspatercept, hin. Mit Ausnahme von 3 Fällen wurde die Intensität der Knochenschmerzen in der Studie BELIEVE als mild oder moderat eingestuft. Kein Patient oder keine Patientin hatte schwerwiegende Knochenschmerzen und nur 1 Patient:in musste die Behandlung aufgrund von Knochenschmerzen abbrechen.</p> <p>Auch in einer unabhängigen, Konsensus-basierten Veröffentlichung klinischer Experten der italienischen Gesellschaft für Thalassämien und Hämoglobinopathien werden die Knochenschmerzen unter Luspatercept in der klinischen Praxis als zeitlich limitiert und, sofern erforderlich, gut mit Analgetika wie Paracetamol oder nichtsteroidaler Antirheumatika behandelbar beschrieben. Die Knochenschmerzen traten in der Regel wenige Tage nach der Luspatercept-Gabe zu Beginn der Therapie auf und meist ohne die Alltagsaktivitäten der Patient:innen einzuschränken [12].</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aufgrund des zeitlich beschränkten Auftretens, der guten Behandelbarkeit und der geringen Einschränkung der Patient:innen stellt der negative Effekt bei dem UE Knochenschmerzen den Zusatznutzen von Luspatercept nicht in Frage.</p>	<p>Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Luspatercept bei schwerwiegenden und schweren UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) sowie im Detail bei Knochenschmerzen. Für den Endpunkt</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten werden die vorliegenden Nachteile in den Endpunkten Gesamthospitalisierung, schwere UE und schwerwiegende UE als nicht hinreichend betrachtet, um in der Gesamtbewertung insgesamt einen geringeren Nutzen von Luspatercept gegenüber einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie, abzuleiten. Somit wird festgestellt, dass für Luspatercept gegenüber einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>
S. II.14	<p><b><u>Jahrestherapiekosten Luspatercept</u></b></p> <p><b>Anmerkung des IQWiG:</b> <i>„Da in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen wird, dass EK-Transfusionen und Chelattherapie, sofern indiziert, auch bei einer</i></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Behandlung mit Luspatercept durchgeführt werden, fallen ggf. für Luspatercept weitere Kosten für diese zusätzlichen Therapien an.“</i></p> <p><b>Position von BMS:</b></p> <p>Der Kritik des IQWiG kann nicht gefolgt werden. In Absatz 4.1 der Fachinformation von Luspatercept wird eine zusätzliche Gabe von EK-Transfusionen oder einer Chelattherapie nicht genannt. Aus Sicht von BMS fallen für Luspatercept somit keine weiteren Kosten für zusätzliche Therapien an [11]. Dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA in den bereits abgeschlossenen Erstbewertungen von Luspatercept im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie im Anwendungsgebiet der Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen. Bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten von Luspatercept in Abschnitt 4 der zugehörigen G-BA-Beschlüsse wurden entsprechend keine zusätzlichen Kosten von EK-Transfusionen und Chelattherapien aufgeführt [13, 14].</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Abgesehen von den Jahrestherapiekosten für Luspatercept sind keine weiteren Kosten für zusätzliche Therapien bei dem zu bewertenden Arzneimittel anzusetzen.</p>	<p>Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden keine weiteren Arzneimittel-Therapien außer Luspatercept in die Kategorie „Zu bewertendes Arzneimittel“ eingeordnet.
S. II.16	<p><b><u>Jahrestherapiekosten Deferipron</u></b></p> <p><b>Anmerkung des IQWiG:</b>  <i>„Deferipron ist als Monotherapie zugelassen, wenn eine aktuelle Chelattherapie kontraindiziert oder ungeeignet ist. Der pU sieht Deferipron nur in Kombinationstherapien als von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst an. Die Kostenangaben des pU für Deferipron in Kombinationstherapien gelten auch für die Monotherapie und werden hier als solche dargestellt, weil in der vorliegenden Bewertung Deferipron als Monotherapie nicht als explizit von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgeschlossen angesehen wird.“</i></p> <p><b>Position von BMS:</b>  Laut Aussage des G-BA im Beratungsgespräch sind zwar Chelattherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie genannt, allerdings explizit in Abhängigkeit von der Zulassung [15]. Gemäß Fachinformation ist Deferipron als Monotherapie lediglich für</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patient:innen angezeigt, wenn eine aktuelle Chelattherapie kontraindiziert oder ungeeignet ist [16]:</p> <p><i>„Die Monotherapie mit Deferipron Lipomed ist zur Therapie der Eisenüberlast bei Patienten mit Thalassaemia major indiziert, wenn eine aktuelle Chelattherapie kontraindiziert oder ungeeignet ist.“</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Für die zweckmäßige Vergleichstherapie „Chelattherapie“ sind ausschließlich die Therapiekosten von Deferipron in Kombination mit einem anderen Chelatbildner zu berücksichtigen.</p>	<p>Für Deferipron kommt bei der Thalassaemia major eine Kombinationstherapie mit einem anderen Chelatbildner in Betracht. Für die Kostenberechnung wird davon ausgegangen, dass Deferipron in der Regel als Monotherapie angewendet wird. Entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Monotherapie daher in den Kosten dargestellt.</p>
S. II.13	<p><b><u>Infusionssysteme für die Gabe von Deferoxamin</u></b></p> <p><b>Anmerkung des IQWiG:</b></p> <p><i>„Darüber hinaus fallen keine Kosten für eine Infusionspumpe zur 1-maligen Verwendung an, wenn Applikationssysteme verwendet werden, die für einen längerfristigen Einsatz bestimmt sind. Gemäß Fachinformation können intravenöse Infusionssysteme zur Implantation verwendet werden. Insgesamt können daher die Kosten auch niedriger liegen als der Betrag von 174,23 €, die der pU pro Infusionspumpe und pro Behandlung veranschlagt.“</i></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Position von BMS:</b></p> <p>Die Fachinformation von Deferoxamin weist explizit darauf hin, dass „die langsame subkutane Infusion mittels einer tragbaren, leichten Infusionspumpe, verabreicht über einen Zeitraum von 8 bis 12 Stunden, [...] als wirksam und für den ambulanten Patienten als besonders geeignet [gilt]“ [17].</p> <p>Die intravenöse Gabe von Deferoxamin ist gemäß Fachinformation zwar nicht ausgeschlossen, kommt allerdings nur bei Patient:innen in Betracht, die bei subkutaner Infusion eine mangelhafte Therapiedisziplin zeigen oder keine kontinuierliche subkutane Infusion durchführen können, sowie bei Patient:innen mit kardialen Problemen infolge der Eisenüberladung. Die Fachinformation weist darauf hin, dass der klinische Nutzen dieser Art der Anwendung begrenzt ist und von zusätzlichen subkutanen Infusionen begleitet werden sollte. Weiterhin bedarf die Implantation eines intravenösen Infusionssystems grundsätzlich eines invasiven Eingriffs, der mit hohen stationären Kosten und einem erhöhten Infektionsrisiko für Patient:innen verbunden sein kann.</p> <p>Die von BMS im Nutzendossier dargestellte Pumpe FOLFusor SV 4 zur subkutanen Infusion ist gemäß Produktkatalog für Patient:innen tragbar sowie leicht zu handhaben und explizit für die Gabe von Deferoxamin getestet [18]. Darüber hinaus erfordert die dargestellte Pumpe keinen zusätzlichen invasiven stationären Eingriff [18]. Damit</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erfüllt die Pumpe FOLFusor SV 4 vollumfänglich die Vorgaben der Deferoxamin-Fachinformation sowie den Anforderungen des Wirtschaftlichkeitsgebots.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die im Nutzendossier dargestellte Pumpe FOLFusor SV 4 zur subkutanen Infusion ist aus medizinischen, therapiesicherheitsrelevanten und wirtschaftlichen Gesichtspunkten zweckmäßig und damit auch weiterhin zu berücksichtigen.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die Applikation von Deferoxamin wurde bei der Abbildung der Therapiekosten keine Infusionspumpe berücksichtigt.</p>

**Stellungnahme zum Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V**

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Grundsätzliche Position zum Kombinationsabschlag gemäß § 130e Abs. 1 SGB V und zum Beschluss des G-BA vom 27.06.2023</b></p> <p>Der zum 12. November 2022 in § 130e Abs. 1 SGB V eingeführte Kombinationsabschlag für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen bedeutet einen 20%-igen Abschlag auf den Abgabepreis für kombinierbare</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><b>Zur Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können</b></p>

Stellungnahme	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Arzneimittel nach Einschätzung bzw. Benennung durch den G-BA. Wir dürfen hierzu auf unsere Stellungnahme vom 26. Juli 2023 verweisen.</p> <p>Wie dieser Stellungnahme zu entnehmen ist, hält BMS diese Abschlagspflicht für verfassungswidrig. Gleichzeitig stellt dieser Abschlag nach Auffassung von BMS ein nicht hinnehmbares Signal gegen den Fortschritt in der Behandlung von Patient:innen in Deutschland dar und sollte daher in Gänze zurückgenommen werden.</p> <p>BMS bittet hierzu und im Hinblick auf den Beschluss des G-BA vom 27.06.2023 zur Benennung von Kombinationen für Produkte mit Nutzenbewertungsbeschlüssen vor November 2022 nach §35 a SGB V die grundsätzliche BMS-Stellungnahme sowie die Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller (vfa) zu berücksichtigen.</p> <p>Grundsätzlich hält BMS das Vorgehen des G-BA in Bezug auf die Benennung von Kombinationen für rechtswidrig, und zwar insbesondere aufgrund des Widerspruchs zur arzneimittelrechtlichen Zulassung. Auch hierfür bitten wir die grundsätzliche BMS-Stellungnahme sowie die Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller (vfa) zu berücksichtigen.</p>	<p>Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p><u>Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels</u></p> <p>Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.</p> <p>Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.</p> <p>Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des</p>

Stellungnahme	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.</p> <p>Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.</p> <p>Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p>

Stellungnahme	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder</li> <li>- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.</li> </ul> <p><u>Kombinationspartner</u></p> <p>Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.</p>

Stellungnahme	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.</p> <p>Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.</p> <p>Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.</p> <p>Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten</p>

Stellungnahme	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.</p> <p>Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.</p> <p>Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.</p> <p><u>Benennung</u></p> <p>Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die</p>

Stellungnahme	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.</p> <p>Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.</p> <p><u>Ausnahme von der Benennung</u></p> <p>Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.</p> <p>Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein</p>

Stellungnahme	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.</p> <p><u>Rechtswirkungen der Benennung</u></p> <p>Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.</p> <p>Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p> <p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p><u>Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer <math>\beta</math>-Thalassämie verbunden ist</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>Referenzen:</p> <p>Fachinformation zu Luspatercept (Reblozyl); Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand: Juni 2023</p>

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Luspatercept (transfusionsabhängige Beta-Thalassämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 25.08.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6672/2023-05-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Luspatercept\\_D-945.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6672/2023-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Luspatercept_D-945.pdf).
2. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A (2021): 2021 Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 4th Edition - Version 2.0. [Zugriff: 01.09.2023]. URL: <https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-4th-edition-2021-v2/>.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie eV. (DGHO) (2022): Beta Thalassämie. [Zugriff: 01.09.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@guideline/html/index.html>.
4. IQVIA (2023): Systematic Literature Review. Reblozyl® for Patients with Myelodysplastic Syndrome or Beta Thalassemia. Report. Version: 27. February 2023, v2.0.
5. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, Georgiev P, Kuo KHM, Coates T, et al. (2020): A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. N Engl J Med; 382(13):1219-31.
6. Bundesärztekammer (BÄK) (2021): Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie). Gesamtnovelle 2017, umschriebene Fortschreibung 2021. [Zugriff: 01.09.2023]. URL: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliH\\_Lese.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliH_Lese.pdf).
7. Bundesärztekammer (BÄK) (2020): Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten Gesamtnovelle 2020. [Zugriff: 25.08.2023]. URL: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien\\_BAEK\\_zur\\_Therapie\\_mit\\_Blutkomponenten\\_und\\_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle\\_2020.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Luspatercept (D-560). [Zugriff: 01.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-574/2020-12-07\\_Wortprotokoll\\_Luspatercept\\_D-560.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-574/2020-12-07_Wortprotokoll_Luspatercept_D-560.pdf).
9. European Medicines Agency Committee for Orphan Medicinal Products (2020): Orphan Maintenance Assessment Report Reblozyl (luspatercept). [Zugriff: 01.09.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/reblozyl-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/reblozyl-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf).
10. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2020): Assessment report Reblozyl. [Zugriff: 01.09.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf).

11. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2020): Reblozyl® 25 mg / 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: August 2023 [Zugriff: 25.08.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Longo F, Motta I, Pinto V, Piolatto A, Ricchi P, Tartaglione I, et al. (2023): Treating Thalassemia Patients with Luspatercept: An Expert Opinion Based on Current Evidence. Journal of Clinical Medicine; 12(7):2584.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Luspatercept (β-Thalassämie). [Zugriff: 01.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4661/2021-01-21\\_AM-RL-XII\\_Luspatercept\\_D-560\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4661/2021-01-21_AM-RL-XII_Luspatercept_D-560_BAnz.pdf).
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome (MDS)). [Zugriff: 01.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4666/2021-01-21\\_AM-RL-XII\\_Luspatercept\\_MDS\\_D-561\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4666/2021-01-21_AM-RL-XII_Luspatercept_MDS_D-561_BAnz.pdf).
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-339. VERTRAULICH.
16. Lipomed GmbH (2018): Deferipron Lipomed 500 mg Filmtabletten.; Fachinformation. Stand: Juni 2023 [Zugriff: 05.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. DEMO Pharmaceuticals GmbH (2013): Deferoxaminmesilat 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2017 [Zugriff: 25.08.2023]. URL: <https://www.demopharmagmbh.com/>.
18. Baxter Deutschland GmbH (2022): Baxter INFusor. Die Elastomerpumpe. [Zugriff: 25.08.2023]. URL: <https://ecatalog.baxter.com/ecatalog/loadResource.blob?bid=20002949>.

## 5.2 Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	17. August 2023
Stellungnahme zu	Luspatercept/Reblozyl®
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Isaac-Fulda-Allee 24 55124 Mainz

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.08.2023 zwei Nutzenbewertungen nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze für den Wirkstoff Luspatercept (Reblozyl®) der Firma Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Die beiden Nutzenbewertungen beziehen sich auf folgende Anwendungsgebiete:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Erwachsene mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist</li><li>B. Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastische Syndrome (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist.</li></ul> <p>Für beide Anwendungsgebiete sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Umfassende Information aller Teilnehmenden vor der mündlichen Anhörung</b></p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG bzw., im Fall von</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Orphan Drugs, zu Nutzenbewertungen des G-BA zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen. Um eine informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es zielführend, dass allen Teilnehmer:innen der mündlichen Anhörung im Vorfeld der Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zur Verfügung gestellt werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V ergeben sich hieraus keine Konsequenzen.

### 5.3 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.09.2023
Stellungnahme zu	Luspatercept (Reblozyl)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. August 2023 eine Nutzenbewertung zu Luspatercept (Reblozyl) von Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Luspatercept ist unter anderem zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie, fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da sich lediglich Nachteile in den Nebenwirkungen zeigen würden. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V ergeben sich hieraus keine Konsequenzen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

#### 5.4 Stellungnahme: DGHO

Datum	5. September
Stellungnahme zu	Luspatercept
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Diese erneute Nutzenbewertung von Luspatercept (Reblozyl®) bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit transfusionsabhängiger Anämie bei Beta-(β)-Thalassämie (TDT) wird nach Überschreitung der gesetzlich festgelegten Umsatzgrenze für seltene Erkrankungen durchgeführt. Im ersten Verfahren war ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgelegt worden. Auch in diesem erneuten Verfahren hat der G-BA keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1" data-bbox="163 906 1375 1153"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;</p> <p>Unsere Anmerkungen sind, in weitgehender Übereinstimmung mit der Stellungnahme im ersten Verfahren:</p>	Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie	nicht quantifizierbar	Hinweis	nicht belegt	-					
Subgruppe		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																	
-	bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie	nicht quantifizierbar	Hinweis	nicht belegt	-																	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standard in der Therapie der TDT vor der Einführung von Luspatercept war die regelmäßige Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie. Dem entspricht die zweckmäßige Vergleichstherapie.</li> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung von Luspatercept ist BELIEVE, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Pat. wurden 2:1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert.</li> <li>• Luspatercept führte bei etwa zwei Drittel der Pat. zur Reduktion der Transfusionslast um <math>\geq 33\%</math>.</li> <li>• Die Lebensqualität wurde durch Luspatercept nicht verbessert.</li> <li>• Die Rate des Auftretens schwerer Nebenwirkungen lag unter Luspatercept signifikant höher als im Placebo-Arm. Häufiger unter Luspatercept auftretende Nebenwirkungen sind u. a. Rückenschmerzen, Übelkeit und Schwindel.</li> <li>• Luspatercept selbst wird nicht in einer fixen Kombination mit einer Chelattherapie gegeben. Die Chelattherapie wird unabhängig von Luspatercept zur Therapie der sekundären Häm siderose eingesetzt. Luspatercept kann langfristig zur Senkung der Eisenbelastung und damit des Bedarfs an Chelatoren beitragen.</li> </ul> <p>Luspatercept führt zu einer signifikanten Reduktion der Transfusionslast bei Pat. mit TDT.</p>	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Thalassämien gehören zu den Hämoglobinopathien. Sie sind eine klinisch und pathophysiologisch heterogene Gruppe meist autosomal rezessiv vererbter Erkrankungen, bei denen die Produktion des normalen Hämoglobins aufgrund einer reduzierten oder fehlenden Globinkettensynthese gestört ist. Je nach den involvierten Globingenen werden die Erkrankungen als Alpha (<math>\alpha</math>) - oder Beta (<math>\beta</math>) -Thalassämien bezeichnet. In Deutschland und Mitteleuropa sind vor allem die Beta-Thalassämien von Bedeutung und klinischer Relevanz [1, 2].</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Beta-Thalassämien gehören weltweit zu den häufigsten monogenetischen hereditären Erkrankungen. Zu den Ländern mit einer hohen Prävalenz der Beta-Thalassämien gehören die Mittelmeerländer (v.a. Italien, Griechenland, Türkei, Albanien), die Staaten des Nahen und Mittleren Ostens (z. B. Iran, Irak, Afghanistan), des indischen Subkontinents, Südostasiens und Afrikas [3]. Dort liegt die Prävalenz von Anlageträgern zwischen 5 und 30%, mit regionalen Schwankungen auch innerhalb der jeweiligen Staaten. In Mitteleuropa ist die Zahl von Pat. und Anlageträgern in den letzten Jahrzehnten durch Migration erheblich gestiegen. Das zeigt u. a. eine große retrospektive Analyse von Labordaten des Ulmer Hämoglobin-Labors, nach denen im Jahr 2010 bereits mehr als 400.000 Träger einer Hämoglobinopathie in Deutschland lebten [4, 5]. Zuverlässige Zahlen zur Prävalenz der behandlungsbedürftigen, Beta-Thalassämie liegen in Deutschland jedoch nicht vor.</p> <p>Für die praktische Medizin erfolgt nach wie vor die Klassifizierung in die drei Grundtypen Beta-Thalassaemia minor (Trägerstatus), Beta-Thalassaemia intermedia (schwere Thalassämie ohne obligate Transfusionsnotwendigkeit) und Beta-Thalassaemia major (schwere Thalassämie mit regelmäßiger Transfusionsnotwendigkeit). Da einige Pat. mit einer Thalassaemia intermedia im Laufe ihres Lebens aus verschiedenen Gründen doch eine regelmäßige Transfusionstherapie unterschiedlichen Ausmaßes erhalten, wird in der aktuellen Literatur häufig zwischen transfusionsabhängiger (<i>transfusion-dependent thalassemia = TDT</i>) und nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (<i>non-transfusion-dependent thalassemia = NTD</i>) unterschieden. TDT umfasst dabei sowohl die Thalassaemia major als auch die schwere Thalassaemia intermedia (mit Transfusionstherapie) [3, 6].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die allogene Transplantation mit hämatopoetischen Stammzellen (SZT) eines HLA-identischen Familien- oder Fremdspenders ist derzeit die einzige allgemeine, kurative Therapie bei Pat. mit TDT [1, 2, 7]. Die Mehrzahl der Pat. wird im Kindesalter transplantiert.</p> <p>Eine neue Option für einen Teil der Pat. mit TDT ist die kausale Behandlung durch additive Gentherapie unter Verwendung selbst-inaktivierender Lentiviren [8, 9]. Das erste zugelassene Präparat war Betibeglogene Autotemcel (Zynteglo®), es wurde zwischenzeitlich vom pharmazeutischen Unternehmer aus wirtschaftlichen</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gründen vom Markt genommen. Weitere gentherapeutische Ansätze u. a. auf der Basis der CRIPSR-Technologie werden für die Zulassung vorbereitet [10].</p> <p>Bei der Mehrzahl vor allem der erwachsenen Pat. mit TDT steht die Behandlung der Anämie im Vordergrund. Ziel ist die Behebung der Anämie und ihrer Folgen sowie die Unterdrückung der eigenen ineffektiven Erythropoese. Bei Pat. mit TDT beginnt die Transfusionstherapie im Säuglingsalter, bei Pat. mit NTDT in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf.</p> <p>Indikationen für den Beginn der Transfusionsbehandlung bei TDT sind</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• wiederholtes Absinken des Hämoglobinwert &lt;8 g/dl</li><li>• Hämoglobinwert &gt;8 g/dl und Anämie-Symptome und / oder weitere Manifestationen, z. B. Gedeihstörung, ossäre Veränderungen, ausgeprägte Hepatosplenomegalie</li></ul> <p>Ziele der regelmäßigen Transfusionsbehandlung sind</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Basis-Hämoglobinwert 9,5-10 g/dl (bei kardialen Problemen mind. 10 g/dl)</li><li>• posttransfusioneller Hämoglobinwert 13 - 13,5 g/dl (bei 3-wöchigem Transfusionsintervall)</li></ul> <p>Eine kritische Langzeitkomplikation von Pat. mit TDT/NTDT ist die sekundäre Hämosiderose. Daher ist bei Pat. mit TDT regelhaft eine Eisenelimination mittels Chelattherapie zusätzlich zur Transfusionsbehandlung erforderlich.</p> <p>Ein Pathomechanismus in Knochenmarkszellen bei der Beta-Thalassämie ist die gesteigerte Aktivierung des SMAD2/3-Signalübertragungswegs. Luspatercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das selektiv an Liganden der Transforming Growth Factor beta - (TGF-β)-Superfamilie bindet und dadurch SMAD2/3-Signalübertragungswegs hemmt. Diese Hemmung fördert die Differenzierung erythroider Vorläuferzellen und steigert den Hämoglobingehalt im peripheren Blut. Damit bietet Luspatercept eine neue Option zur Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie. Luspatercept besteht aus der modifizierten extrazellulären Domäne des humanen Aktivinrezeptors Typ IIB, gekoppelt an die humane IgG1 Fc Domäne.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>Die Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Luspatercept bei der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Luspatercept bei transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie (TDT)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Erstautor / Jahr</th> <th rowspan="2">Patientengruppe</th> <th rowspan="2">Kontrolle</th> <th rowspan="2">Neue Therapie</th> <th rowspan="2">N<sup>1</sup></th> <th colspan="2">Transfusionsfreiheit<sup>2</sup></th> <th rowspan="2">Mortalität<sup>3</sup></th> </tr> <tr> <th>≤33%</th> <th>≤50%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cappellini, 2020 [11], Dossier</td> <td>Beta-Thalassämie transfusionsabhängig</td> <td>Placebo</td> <td>Luspatercept</td> <td>336</td> <td>2,7 vs 37,5<sup>5</sup> 14,01<sup>6</sup> p &lt; 0,001</td> <td>0,9 vs 15,2 16,98<sup>6</sup> p &lt; 0,001</td> <td>1 vs 4<sup>7</sup>  n. s.<sup>7</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N – Anzahl Pat.; <sup>2</sup> Transfusionsfreiheit – Rate von Pat. mit Reduktion der Transfusionslast über 24 Wochen, in %; <sup>3</sup> Mortalität – Anzahl von Todesfälle bis zum Studienende; <sup>4</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>5</sup> Relatives Risiko für Neue Therapie; <sup>6</sup> n. s. – nicht signifikant</p> <p>Auf der Basis dieser Daten war Luspatercept in dieser Indikation von der FDA im April 2020, von der EMA im Juni 2020 zugelassen worden.</p>								Erstautor / Jahr	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Transfusionsfreiheit <sup>2</sup>		Mortalität <sup>3</sup>	≤33%	≤50%	Cappellini, 2020 [11], Dossier	Beta-Thalassämie transfusionsabhängig	Placebo	Luspatercept	336	2,7 vs 37,5 <sup>5</sup> 14,01 <sup>6</sup> p < 0,001	0,9 vs 15,2 16,98 <sup>6</sup> p < 0,001	1 vs 4 <sup>7</sup>  n. s. <sup>7</sup>
Erstautor / Jahr	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Transfusionsfreiheit <sup>2</sup>		Mortalität <sup>3</sup>																		
					≤33%	≤50%																			
Cappellini, 2020 [11], Dossier	Beta-Thalassämie transfusionsabhängig	Placebo	Luspatercept	336	2,7 vs 37,5 <sup>5</sup> 14,01 <sup>6</sup> p < 0,001	0,9 vs 15,2 16,98 <sup>6</sup> p < 0,001	1 vs 4 <sup>7</sup>  n. s. <sup>7</sup>																		

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Luspatercept</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status hatte der G-BA im ersten Verfahren keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standardtherapie bei Pat. mit transfusionspflichtiger Beta-Thalassämie ist die regelmäßige Gabe von Erythrozytenkonzentraten.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer <math>\beta</math>-Thalassämie verbunden ist</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Luspatercept</b></p> <p>Eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist BELIEVE, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Studie begann im Mai 2016. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. In die Studie wurden 336 Beta-Thalassämie-Pat. mit transfusionspflichtiger Anämie aufgenommen. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Luspatercept-Arms.</p> <p>Der finale Datenschnitt erfolgte im Januar 2021. Die Daten dieser Phase-III-Studie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [11].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist kein sinnvoller Studienendpunkt bei diesen Pat. mit <math>\beta</math>-Thalassämie. Auch transfusionsabhängige Pat. können bei guter Compliance und konsequenter Therapie mit Eisenchelatoren das hohe Erwachsenenalter erreichen.</p> <p>Das mediane Alter der Studienpatienten lag bei 30 Jahren. Die Transfusionsabhängigkeit bestand im Median seit dem 2. Lebensjahr.</p> <p>Im Lauf der Studie starben 5 der 336 Studienpat. Eine genaue Beschreibung der Todesursachen fehlt im Dossier.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Transfusionslast</b></p> <p>Die Reduktion der EK-Transfusionslast um <math>\geq 33\%</math> über 12 Wochen war primärer Endpunkt von BELIEVE. Dieser Endpunkt war auch Inhalt der frühen Nutzenbewertung im Jahr 2020.</p> <p>Jetzt werden der Schwerpunkt auf die Senkung der EK-Transfusionslast um mindestens 33% über 24 Wochen gelegt. Dieser Endpunkt wurde Luspatercept-Arm bei 37,5% der Pat. erreicht. Die Rate im Placebo-Arm lag bei 24,1 bzw. 2,7%.</p> <p>Eine Reduktion der EK-Transfusionslast um <math>\geq 50\%</math> über 24 Wochen wurde bei 15,2% der Pat. unter Luspatercept erreicht.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-reported outcome (PRO)</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum PRO wurden mittels der validierten Fragebogen SF-36 und TranQoL erhoben. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Publiizierte Daten deuten allerdings daraufhin, dass Pat. mit Ansprechen auf Luspatercept eine Verbesserung der Lebensqualität haben [12].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad <math>\geq 3</math> lag mit <b>29,1 vs 15,6%</b> unter Luspatercept signifikant höher als im Placebo-Arm. Die Daten im Dossier des pU liegen etwas niedriger als in der Primärpublikation (<b>23,8 vs 13,8%</b>) [11]. Nebenwirkungen aller Schweregrade, die im Luspatercept- häufiger als im Placebo-Arm auftraten, waren Rückenschmerzen, Übelkeit, Schwindel und Hyperurikämie. Die Rate von Therapieabbrüchen war im Luspatercept-Arm höher als in der Kontrolle (<b>4,0 vs 0,9%</b>).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p><b>5. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des G-BA ist detailliert. In den Analysen wird keine signifikante Reduktion der Transfusionslast errechnet. Die Anzahl der Pat. mit signifikanter Senkung der Transfusionslast und mit Transfusionsfreiheit wird in der Gesamtbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V ergeben sich hieraus keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>6. Kombinationstherapie</b></p> <p>Luspatercept wird nicht regelhaft in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt. Die Therapie mit Luspatercept führt zu einer Senkung der Ferritin-Konzentration und auch zu einer Senkung des Bedarfs an Eisenchelatoren [13-15].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V ergeben sich hieraus keine Konsequenzen.</p>
	<p><b>7. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Unsere Einschätzung des Wertes von Luspatercept hat sich in den vergangenen 3 Jahren nicht grundlegend geändert.</p> <p>Bei Beta-Thalassämie-Pat. mit transfusionspflichtiger Anämie besteht weiterhin ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Im Vordergrund bei diesen Pat. stehen die Symptome der Blutarmut mit Einschränkung der Lebensqualität, die Belastungen durch die regelmäßig erforderlichen Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten und die Eisenüberladung im Vordergrund. Letztere macht bei allen Pat. eine Behandlung mit Eisenchelatoren erforderlich. Auch diese Behandlung ist mit belastenden Nebenwirkungen assoziiert.</p> <p>Der klinische Effekt von Luspatercept bei Beta-Thalassämie-Pat. mit Reduktion der Transfusionslast ist eindeutig. Der Anteil von Pat. mit kontinuierlichem Ansprechen im angestrebten Ausmaß sinkt allerdings bei Betrachtung längerer Behandlungsintervalle. Bei einem Teil dieser Pat. werden längere Phasen mit stark reduzierter Transfusionslast von solchen mit geringerer Reduktion unterbrochen. Eine regelmäßige Überprüfung der anhaltenden Reduktion der Transfusionslast im Vergleich zur Situation vor Therapiebeginn ist daher im Verlauf der Behandlung mit Luspatercept zu empfehlen. Im für diese</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Reblozyl mit dem Wirkstoff Luspatercept aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze. Reblozyl wurde als Orphan Drug zugelassen. Luspatercept ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie verbunden ist. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die transfusionsabhängige <math>\beta</math>-Thalassämie.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragestellung relativ kurzen Studienzeitraum wurde die Lebensqualität der Pat. durch die Reduktion der Transfusionsfrequenz nicht messbar verbessert. Inwiefern sich dies bei Betrachtung längerer Zeiträume anders darstellt, kann auf der Basis der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden.</p> <p>Die Senkung der Transfusionslast ist ein patientenrelevanter Endpunkt, dem aus klinisch hämatologischer Sicht eine große Bedeutung zukommt. Das wurde bereits im ersten Verfahren intensiv diskutiert. Der Bericht des IQWiG geht hinter diesen Diskussionsstand zurück.</p> <p>Neben der Senkung der Eisenbelastung und der Entlastung der Pat. führt die Senkung der Transfusionsbedürftigkeit zu Einsparung der wichtigen Resource „Erythrozytenkonzentrat“.</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie, bestimmt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt die doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie BELIEVE vor, in der Luspatercept + Best-Supportive Care (BSC) mit Placebo + BSC verglichen wurde. Unter BSC konnte auch eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten entsprechend der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie eingesetzt werden.</p> <p>Für das Gesamtüberleben kann weder ein Vorteil noch ein Nachteil durch eine Behandlung mit Luspatercept festgestellt werden.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die Endpunktkategorie Morbidität liegt hinsichtlich der Gesamthospitalisierung ein Nachteil von Luspatercept vor.</p> <p>Auf Basis der Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit von <math>\geq 24</math> Wochen lässt sich hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) kein statistisch belastbarer Unterschied feststellen.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt ein Nachteil für Luspatercept in den Endpunkten zu schweren und schwerwiegenden UEs und im Detail bei Knochenschmerzen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.</p> <p>Es verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der fachinformationskonformen Gabe von Luspatercept,</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>die sich insbesondere auf die Interpretation der Studienergebnisse zu Nebenwirkungen niederschlagen.</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten wird insgesamt festgestellt, dass für Luspatercept gegenüber einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>Luspatercept kann im vorliegenden Anwendungsgebiet für einzelne Patientinnen und Patienten eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Cario H et al.: Beta Thalassämie, Onkopedia Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Mai 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@guideline/html/index.html>
2. AWMF S1-Leitlinie: Thalassämien. AWMF online. Januar 2023; <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/025-017>
3. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. Lancet 399: 2310-2324, 2022. DOI: [10.1016/s0140-6736\(22\)00536-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00536-0)
4. Cario H. Diagnostik und Therapie der alpha- und beta-Thalassämien. Dtsch Med Wochenschr. 147(19):1250-8, 2022. DOI: [10.1055/a-1767-8379](https://doi.org/10.1055/a-1767-8379)
5. Kohne E, Kleihauer E: Hämoglobinopathien - eine Langzeitstudie über vier Jahrzehnte. Dtsch Arztebl Int 107:65-71, 2010. DOI:[10.3238/arztebl.2010.0065](https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0065)
6. Farmakis D, Porter J, Taher A, et al. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. Hemasphere 6(8):e732, 2022. DOI: [10.1097/HS9.0000000000000732](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000732).
7. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U et al.: Hemopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia: A Report From the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. Bone Marrow Transplant 51:536-541, 2016. DOI: [10.1038/bmt.2015.293](https://doi.org/10.1038/bmt.2015.293)
8. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, et al.: Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. N Engl J Med 378:1479-1493, 2018. DOI:[10.1056/NEJMoa1705342](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705342)
9. Locatelli F, Thompson AA, Kwiatkowski JL et al.: Betibeglogene Autotemcel Gene Therapy for Non- $\beta^0/\beta^0$  Genotype  $\beta$ -Thalassemia. N Engl J Med 386:415-427, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2113206](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2113206)
10. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD et al.: CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and  $\beta$ -Thalassemia. N. Engl J Med 384:252-260, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2031054](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031054)
11. [Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT et al.:](#) A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. N Engl J Med 382:1219-1231, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1910182](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910182)
12. [Cappellini MD, Taher AT, Piga A et al.:](#) Health-related quality of life in patients with  $\beta$ -thalassemia: Data from the phase 3 BELIEVE trial of luspatercept. Eur J Haematol 111:113-124, 2023. DOI: [10.1111/ejh.13975](https://doi.org/10.1111/ejh.13975)
13. Porter J, Cappellini MD, Coates T et al.: Effects of Luspatercept on Iron Overload and Impact on Responders to Luspatercept: Results from the BELIEVE Trial. Blood 134:2245, 2019. DOI: [10.1182/blood-2019-122561](https://doi.org/10.1182/blood-2019-122561)
14. Hermine O, Cappellini MD, Taher AT et al.: Longitudinal Effect of Luspatercept Treatment on Iron Over-load and Iron Chelation Therapy (ICT) in Adult Patients (Pts) with  $\beta$ -Thalassemia in the BELIEVE Trial. Blood 136:47–48, 2021. DOI: [10.1182/blood-2020-136517](https://doi.org/10.1182/blood-2020-136517)
15. Effect of Luspatercept on Red Blood Cell (RBC) Transfusion Burden, Iron Chelation Therapy (ICT), and Iron Overload in Adults with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia (TDT) from the BELIEVE Trial: A Long-Term Analysis. <https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/Paper156985.html>

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Luspatercept**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 25. September 2023  
von 11:30 Uhr bis 12:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Uhl

Frau Land

Frau Bazarganipour

Herr Ellis

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr PD Dr. Alashkar

Angemeldeter Teilnehmender der **Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH):**

Herr Prof. Dr. Cario

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Herr Dr. Kiencke

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:30 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir sind jetzt bei Luspatercept, die Zweite, § 35 a, Neubewertung nach Überschreiten der 30 Millionen Euro-Grenze. Jetzt haben wir Luspatercept im Anwendungsgebiet Anämie durch transfusionsabhängige Beta-Thalassämie. Als Basis der heutigen Anhörung haben wir das Dossier und die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. August 2023, zu der Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Novo Nordisk Pharma und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Frau Dr. Uhl, Frau Land, Frau Bazarganipour und Herr Ellis, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr PD Dr. Alashkar, für die Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie Herr Professor Dr. Cario, für Novo Nordisk Pharma Herr Dr. Kiencke – er fehlt – und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, danach machen wir unsere übliche Frage-und-Antwort-Runde. Machen Sie das wieder, Frau Land? – Bitte schön. Sie haben das Wort.

**Frau Land (Bristol-Myers Squibb):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium! Sehr geehrte Anwesende! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Wir freuen uns, die Nutzenbewertung von Luspatercept nun in der Indikation der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie besprechen zu können. Zu Beginn möchte ich Ihnen kurz wieder unser Team vorstellen. Frau Bazarganipour ist für die Fragestellung rund um das Dossier und zur Versorgung verantwortlich. Herr Ellis wird Fragen zur Statistik und zur Methodik beantworten. Frau Dr. Uhl steht für Fragen zu medizinischen Aspekten zur Verfügung. Mein Name ist Lena Land, ich leite bei Bristol-Myers Squibb interimistisch den Bereich Market Access Hämatologie.

Einleitend möchte ich zunächst wieder kurz etwas zur Erkrankung sagen. Wir sprechen jetzt über die transfusionsabhängige Beta-Thalassämie, kurz TDT. Im Gegensatz zu dem zuvor besprochenen Myelodysplastischen Syndrom, MDS, handelt es sich hier um eine angeborene, erblich bedingte Erkrankung, und in der Regel sind junge, meist in Ausbildung oder Beruf stehende Patientinnen und Patienten betroffen. Aufgrund des Mangels an Hämoglobin, Hb und funktionsfähigen Erythrozyten leiden diese bereits ihr Leben lang an einer Anämie, dem Kernmerkmal der Erkrankung. Vor der Zulassung von Luspatercept standen ausschließlich supportive Therapien in Form einer dauerhaften Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten, gegebenenfalls in Kombination mit Eisenchelatoren zur Verfügung.

Wie bei der MDS leistet die Transfusionstherapie jedoch keine anhaltende stabile Korrektur des Hb-Werts und geht zudem mit erheblichen psychosozialen und zeitlichen Belastungen sowie schwerwiegenden potenziellen Folgekomplikationen und Risiken einher, wodurch sie selbst stark zur Krankheitslast der Patientinnen und Patienten beiträgt. Aufgrund der genetischen Ursache der Erkrankung ist das Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit für die Patientinnen und Patienten mit TDT jedoch nahezu unmöglich, weshalb eines der wichtigsten Therapieziele bei der TDT die Reduktion der Transfusionslast ist, also die Reduktion von Erythrozytenkonzentraten innerhalb eines gewissen Zeitraums. Diese und soweit möglich auch die Verlängerung transfusionsfreier Intervalle beschreiben somit nicht nur die reine Wirksamkeit einer Therapie, sondern sind für die Patientinnen und Patienten von entscheidender Bedeutung.

Luspatercept ist die erste und bisher einzige zugelassene aktive medikamentöse Therapie und dementsprechend in den aktuellen medizinischen Leitlinien und in der Versorgungsrealität der Behandlung der Beta-Thalassämie fest verankert. Zugelassen wurde Luspatercept als Arzneimittel für seltene Leiden. Es handelt sich bei der TDT ebenso wie bei MDS um eine seltene und schwere Erkrankung. Auch hier konnte trotz dieser Tatsache eine randomisierte, klinische Studie vorgelegt werden. Anhand der Studie BELIEVE konnte gezeigt werden, dass Luspatercept die therapeutische Situation der Patientinnen und Patienten durch das Erreichen einer deutlichen und signifikanten Reduktion ihrer Transfusionslast bedeutend verbessert.

Das IQWiG beschreibt in seiner Nutzenwertung ausschließlich negative Effekte bei den Nebenwirkungen. Dabei wird die genannte Reduktion der Transfusionslast außer Acht gelassen, obwohl sie für die Patientinnen und Patienten eine spürbare Linderung ihrer Erkrankung darstellt. In der Zulassungsstudie BELIEVE erreichten die Patientinnen und Patienten mit Luspatercept eine deutliche signifikante Reduktion ihrer Transfusionslast, sowohl um mindestens 33 als auch um mindestens 50 Prozent. Auch der Zeitraum zwischen einzelnen Transfusionen konnte verlängert werden. So liegt auch für eine Transfusionsfreiheit über mindestens acht Wochen ein signifikanter Vorteil von Luspatercept vor. Diese signifikanten Vorteile gingen mit einer langfristigen Stabilisierung der Hb-Werte, ein deutliches Zeichen für die aktive Kontrolle der Anämie unter gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Lebensqualität, einher und dies alles bei einem annehmbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

Zusammenfassend sehen wir neben den bekannten Nebenwirkungen von Luspatercept durchaus positive Effekte, die den Patientinnen und Patienten mit TDT eine bisher nicht erreichte spürbare Linderung ihrer Erkrankung ermöglichen. Hervorzuheben ist hier insbesondere die Reduktion ihrer Transfusionslast, die aus unserer Sicht patientenrelevant ist und somit in der Ableitung eines Zusatznutzens entsprechend berücksichtigt werden sollte. – Damit freue ich mich nun auf die Diskussion mit Ihnen. Herzlichen Dank für die Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlich Dank, Frau Land für diese Einführung. Ich habe zunächst eine Frage an Sie: In der Dossierbewertung hat das IQWiG kritisch angemerkt, dass bezüglich der Fachinformation die Behandlung abubrechen sei, wenn nach neun Wochen mit der höchsten Dosis keine Reduktion der Transfusionslast zu verzeichnen sei, und hat das Fehlen von Angaben beklagt, ob und in welchem Umfang möglicherweise Patienten nach diesen neun Wochen noch weiter behandelt worden sind. Meine Frage: Könnten Sie heute Angaben dazu machen oder noch Daten liefern, wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie BELIEVE trotz fehlender Reduktion der Transfusionslast nach neun Wochen noch mit der höchsten Dosis von Luspatercept weiterbehandelt worden sind? Gibt es dazu irgendwelche Daten? Mich hat es gewundert, dass Sie darauf nicht eingegangen sind. Herr Ellis, oder wer möchte? – Frau Dr. Uhl, bitte.

**Frau Dr. Uhl (Bristol-Myers Squibb):** Prinzipiell kann ich Ihnen sagen, die Anzahl der Patienten, die diese maximale Dosis erhalten haben, waren 104 in Luspatercept-Arm und 72 Patienten im Placeboarm bis zum Datenschnitt. Wie viele dieser Patienten in einem Zeitraum von neun Wochen nicht angesprochen haben, kann ich Ihnen konkret nicht beantworten. Prinzipiell ist es so: Ein Abbruch der Behandlung bei fehlendem Ansprechen ist richtig und sinnvoll. Daher wird das Behandlungsschema in der Fachinformation so angegeben. Es ist aber so, dass wir als Grundlage der Fachinformation im Rahmen des Zulassungsprozesses diese Studie vorliegen hatten. Das heißt, die Ergebnisse der Studie haben die Fachinformation bedingt. Das ist auch gut so. In der Praxis werden damit längerfristig nur Patienten mit Luspatercept behandelt, die von der Therapie profitieren. Aber die Prüfarzte konnten in der Studie diese Abbruchregel nicht anwenden. Das so weit als Hintergrund. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – An die Kliniker: Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass es zum einen längere Phasen mit stark reduzierter Transfusionslast gebe,

die wiederum von Phasen mit geringerer Reduktion der Transfusionslast abgelöst werden. Meine herzliche Bitte: Könnte man das etwas konkretisieren, weil das nicht selbsterklärend ist, auch im Zusammenhang mit dem Stellenwert des Endpunkts Reduktion der Transfusionslast. Herr Wörmann, bitte schön. Sie haben sich als Erster gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich fange aber nur an. Im Verhältnis zu dem, was wir gerade beim MDS diskutiert haben, haben wir, glaube ich, drei wesentliche Unterschiede. Das eine ist: Das Patientenkollektiv ist völlig anders. Bei der MDS hatten wir Median 70 Jahre, jetzt Median 30 Jahre. Das ist deutlich unterschiedlich. Ganz wichtig ist, dass die Indikation hier anders gestellt wird. Bei diesen Patienten wird nicht konkret nach Symptomatik oder Hb transfundiert, sondern es gibt bei den meisten ein fixes Therapieintervall, das für eine Zeit festgesetzt wird. Der Hintergrund ist zum einen aufgrund der Lebensqualität. Aber ganz wichtig ist, bei diesen Patienten muss man verhindern, dass eine sogenannte extra medulläre Blutbildung auftaucht. Die Besonderheit ist hier, dass es, wenn die Patienten einen niedrigen Hb haben, im Körper zum Beispiel nahe der Wirbelsäule eine extramedulläre vermehrte Blutbildung gibt. Ich weiß das, weil gerade ein Patient mit einem Querschnitt bei uns eingeliefert wurde, weil die Wirbelsäule gebrochen war. Das ist nicht häufig, aber solche Komplikationen können auftauchen. Das heißt, diese Patienten haben ein fixes Schema. Das kann variieren. Das dürfen gleich die Kollegen korrigieren und erklären, warum das für die Patienten unterschiedlich ist. Aber das ist anders als das, was wir jetzt hatten.

Der dritte Punkt ist unterschiedlich. Ich würde behaupten, dass alle Patienten Chelattherapie bekommen, wenn sie es vertragen. Das ist anders als bei der MDS, bei der wir von zwei Dritteln gesprochen haben. Von uns ist durchaus ein Ziel, durch Medikamente wie Luspatercept, die Chelatnotwendigkeit zu reduzieren, um kein weiteres nebenwirkungsträchtiges Medikament einzusetzen. – Das war die Einführung. Jetzt Pädiatrie und Erwachsenenmedizin in guter Kombination.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Professor Cario hat sich als Erster gemeldet, dann kommt Herr Alashkar.

**Herr Prof. Dr. Cario (GPOH):** Vielen Dank. Ich beschäftige mich seit mehr als 25 Jahren mit Thalassämie und habe einen entsprechenden Erfahrungshorizont. Tatsächlich ist es so, dass die Patienten in der Regel fixe Intervalle haben. Das sind drei- oder vierwöchentliche, manchmal zweiwöchentliche Intervalle. Hauptziel ist dabei, dass der Hämoglobingehalt nicht unter einen Basishämoglobin von 9,5 bis 10 absinkt, um die Effekte der ineffektiven eigenen Blutbildung zu vermeiden, die für diese Patienten krankmachend sind und auf lange Sicht zu schweren Komplikationen, unter anderem zu den von Herrn Wörmann erwähnten, führen.

Jetzt erwähnen Sie, Herr Hecken, die Daten aus der Studie, die gezeigt haben, dass diese Reduktion der Transfusionslast durchaus über die Zeit unterschiedlich ist. Das ist sicher dem Punkt geschuldet, dass über die Studie diese Zwölfwochenintervalle abgegriffen wurden über die Studie und dass das bei einer Reduktion der Transfusionslast, also nicht Transfusionsfreiheit, auch davon abhängt, wie und zu welchem Zeitpunkt die Transfusionen erfolgt sind. Das ist etwas, das tatsächlich bei sehr vielen Patienten zu beobachten war.

Es gibt aber auch Auswertungen, die zum einen 24 Wochenintervalle abdecken, und es gibt Auswertungen, die 48 Wochenintervalle zeigen. Ich denke, dass auf längere Sicht diese Reduktion der Transfusionslast das Bedeutendste ist. Das beginnt mit einer relevanten, auch für den Kliniker relevanten Reduktion bei etwa 33 Prozent. Das reicht aber über die 50 Prozent Reduktion bis hin zur Transfusionsfreiheit. In welchem Ausmaß sich das für den Patienten akut in einer Verbesserung auch der Lebensqualität niederschlägt, hängt davon ab, in welchem Ausmaß die Reduktion erfolgt.

Bedeutet die Reduktion der Transfusionslast, zum Beispiel, wenn wir ein Drittel nehmen, dass die trotzdem im gleichen Intervall kommen und etwas weniger transfundiert werden, oder dass zum Beispiel eine Verlängerung des Intervalls von zwei auf drei Wochen möglich ist, bei

jeweils gleicher Transfusionsmenge, wodurch wieder deutlich weniger häufig Krankenhausaufenthalte oder Ambulanzaufenthalte damit verbunden sind? Das spüren die in einem anderen Maße als bei Einhaltung des weiteren Intervalls.

Wenn eine größere Reduktion da ist, macht sich das viel eher im Alltag bemerkbar. 50 Prozent ist klar, kann man sich gut vorstellen, wenn die nur noch die Hälfte brauchen. Vollständige Transfusionsfreiheit, die nur bei wenigen Patienten erreicht wurde, ist der Höhepunkt dessen, was man erreichen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Cario. – Herr Dr. Alashkar, bitte.

**Herr PD Dr. Alashkar (DGHO):** Guten Tag! Mein Name ist Ferras Alashkar. Ich kann mich den Worten von Herrn Wörmann und Herrn Cario nur anschließen. Deutschlandweit haben wir in unserem Zentrum in Essen monozentrisch, glaube ich, die meisten Patienten bzw. die meisten erwachsenen Patienten mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie mit Luspatercept behandelt. Ich glaube, was in der Betreuung wirklich essentiell ist, ist die Aufrechterhaltung dieses gewissen Basishämoglobinwertes. Was Sie im klinischen Alltag sehen, ist, wie Herr Cario schon angemerkt hat: Teilweise ist es möglich, eine Transfusionsverlängerung hinzubekommen, teilweise aber auch eine Stabilisierung der Transfusionsintervalle, was bei einigen Patienten unter Luspatercept zu verzeichnen ist.

Ich glaube, ein wesentlicher Punkt ist, dass wir sagen, wie wir praktisch eine Reduktion der Transfusionslast definieren. Wenn Sie als erwachsener Patient im Intervall alle zwei bis drei Wochen mit einer Transfusionsmenge von zwei bis drei EK behandelt werden müssen, ist das ausschlaggebend, wenn Sie eine Transfusionsreduktion haben. Das heißt, wie schon in der vorherigen Dossierbewertung ist es so, dass die Patienten weniger Zeit in der Klinik verbringen. Wenn sich ein junger, erwachsener Patient alle zwei bis drei Wochen in der Klinik vorstellen muss, teilweise über zwei aufeinanderfolgende Tage, ist ein Gewinn an Zeit für den Patienten zu berücksichtigen. Das ist ein wichtiger Punkt.

Ein anderer Punkt ist, dass Sie durch eine Reduktion der Transfusionsmenge potenziell gewisse Komplikationen der sekundären Eisenüberladung, die EK-Transfusionen mit sich bringen – Pro EK führen Sie dem Patienten knapp 250 Milligramm Eisen zu. Das muss man pro Transfusionen hochrechnen. Alle zwei bis drei Wochen zwei bis drei EK sind für den Patienten bedeutend, gerade im Hinblick auf erkrankungsassoziierte Komplikationen, die durch die Transfusionsmenge zusätzlich bedingt werden.

Was wir im weiteren Verlauf seit der Zulassung von Luspatercept unter der Therapie sehen, ist bei uns am Zentrum, dass weiterhin ein Drittel der erwachsenen Patienten bis dato noch ein Therapieansprechen auf Luspatercept hat, zumindest von einer 33- oder 30-prozentigen Reduktionen der Transfusionsmenge. Das ist seit der Einführung ein Zeichen, wie wirksam die Therapie ist und dass sie langfristig ein Ergebnis hat. Man muss berücksichtigen, dass auch Patienten zu uns kommen, die extrem schlecht eisencheliert sind. Da zählt auf gut Deutsch jedes EK, das Sie für den Patienten gewinnen.

Wenn Sie einen Patienten mit einer ausgeprägten kardialen Hämosiderose haben, ist das Auftreten kardialer bzw. maligner Herzrhythmusstörungen deutlich hoch. Das ist weiterhin weltweit gesehen immer noch die häufigste Todesursache dieser jungen Patienten, warum die Patienten versterben, teilweise im Rahmen von Infekten oder das Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen, unabhängig von Infekten. Es ist ein Gewinn für die Patienten, wenn sie eine Dosisreduktion der Transfusionsmenge haben und potenziell eine Reduktion der Eisenchelatherapie im weiteren Verlauf verzeichnen können, natürlich unter der Fortführung einer effektiven Chelierung.

Das hat wiederum ein Benefit für den Patienten. Wenn man sich überlegt, dass ein junger Patient in Behandlung für die transfusionsabhängige Beta-Thalassämie täglich auf die

Einnahme von Tabletten angewiesen ist, können Sie durch die Reduktion der Transfusionsmenge eine bessere Chelierung, nachfolgend auch die Eisenchelatherapie reduzieren. Das sind weniger Tabletten, die der Patient einnehmen muss, was die Lebensqualität des Patienten steigert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Alashkar. – Gibt es Anmerkungen, Fragen der Bänke, Patientenvertretung? – Herr Broicher von der KBV, dann Frau Schütt vom GKV-SV. Herr Broicher, bitte.

**Herr Broicher:** Ich habe eine Rückfrage zu den Ansprechraten. Herr Alashkar hat ausgeführt, dass etwa ein Drittel der Patienten noch anspricht. Ich gehe davon aus, das ist die Hälfte der Personen, die ursprünglich angesprochen haben. Da war, glaube ich, angemerkt, dass diese zwei Drittel Reduktion der Transfusionslast bei etwa 60 Prozent der Patienten beobachtet wurden. In der ersten Anhörung wurde diskutiert oder gefragt, ob es ein On-Off-Behandlungsschema mit dieser Substanz gibt. Das heißt: Können die Leute, bei denen ein Wirksamkeitsverlust festgestellt wird, später erneut behandelt werden, und gibt es dann ein erneutes Ansprechen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Cario.

**Herr Prof. Dr. Cario (GPOH):** Ich denke, bei der Beurteilung der Wirksamkeit bezüglich der Transfusionslast ist wichtig, dass man sich anschaut, was jeweils in der Studie und in den nachträglichen Auswertungen ausgewertet wurde. Herr Alashkar berichtet von der klinischen Erfahrung, von etwa einem Drittel, das langfristig mit mindestens 33 Prozent Reduktion oder mehr, auch die Hälfte, auf die Therapie anspricht. Es gibt tatsächlich einzelne Patienten, auch ich betreue solche Patienten, die eine Transfusionsfreiheit erreicht haben. Dieses Drittel entspricht etwa dem, was in den Studien, in den Nachbeobachtungen für die langen Beobachtungsintervalle an Reduktionen gesehen wurde.

Primäre Endpunkte waren Reduktion der Transfusionslast über ein zunächst fixes 12-Wochen-Intervall, Woche 13 bis 24, sekundär dann über ein flexibles 12-Wochen-Intervall. Da sind die Ansprechraten deutlich höher. Das in so kurzer Zeit in dem Ausmaß zu reduzieren, ist eine deutlich höhere Ansprechrate. Wir hatten vorhin schon die Frage, dass das durchaus in der Menge über die Intervalle schwanken kann.

Zu der zweiten Frage: Wenn ich überhaupt kein Ansprechen sehe, dann ist es sicher, glaube ich, dass es beim zweiten Mal auch nicht zu erreichen ist, dass man noch einmal ein großes langfristiges Ansprechen hat. Aber man muss tolerieren, dass diese Schwankung auftreten kann, mit einem sehr hohen Ansprechen, dann etwas rückläufiges Ansprechen. Dann kann es auch wieder zu diesem höheren Ansprechen kommen. Das ist für die Studienpatienten gut dargestellt. Diese Schwankung haben wir vorhin schon kurz angesprochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Cario. – Herr Alashkar.

**Herr PD Dr. Alashkar (DGHO):** Ich wollte noch kurz einwerfen: Ich glaube, die Frage ist, ob Sie noch mal eine Re-Challenge machen können bzw. ob die Patienten ansprechen. In der klinischen Praxis habe ich bei 5 Prozent der Patienten gesehen, dass dann noch einmal eine Re-Challenge möglich war. Dementsprechend kann man hier ein kurzfristiges Ansprechen verzeichnen. Es ist durchaus möglich. Das muss man zu meinen bis dato bestehenden Erfahrungen mit der Substanz ehrlich sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Alashkar. – Herr Broicher, Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Herr Broicher:** Ja, Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Frau Schütt, GKV-SV.

**Frau Dr. Schütt:** Ich wollte auf die Eingangsfrage von Herrn Hecken bezüglich des pU und der Daten über die Patienten zurückkommen, die in der Studie laut Fachinformation die Therapie mit Luspatercept hätten abbrechen müssen. Können Sie Daten liefern, aus denen sich erschließt, wie viele Patienten mit der höchsten fachinformationskonformen Therapiedosis behandelt wurden, sodass sich die angesprochenen Unsicherheiten des IQWiG damit heilen lassen? Vielleicht kann das IQWiG auch etwas dazu sagen. Sie haben jetzt nichts weiter dazu ausgeführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Ellis.

**Herr Ellis (Bristol-Myers Squibb):** Wie viele Patienten mit der höchsten Dosis behandelt wurden, wissen wir. Das hat die Kollegin gerade ausgeführt. Ich kenne die Zahlen nicht auswendig. Ich kann sagen, dass wir darüber hinaus keine Auswertungen haben, wer von denen angesprochen hat. Ich glaube, das Problem kann man mit einer Analyse nicht beheben. Frau Uhl hat das treffend dargestellt. Die Empfehlung, die man in der Fachinformation den Ärzten an die Hand gegeben hat, hatten die Prüfarzte in der Studie nicht. Das hat man erst nachher in die Fachinformation aufgenommen. Das ist sicherlich sinnvoll. Aber man hat, was die Bewertung angeht, eine Unsicherheit, die man nicht im Nachhinein mit einer Auswertung beheben kann; denn im Nachhinein kann man nicht rekonstruieren, ob und wann ein Prüfarzt entschieden hätte, bei einem Patienten die Therapie abzubrechen. Das ist am Ende eine Entscheidung, die ein Arzt treffen muss; denn in der Fachinformation ist kein harter Schwellenwert verankert. Ich denke, insofern bleiben diese Unsicherheiten. Die Studie ist so durchgeführt worden, wie sie durchgeführt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ellis. – Frau Nink, bitte.

**Frau Nink:** Um die Frage zu beantworten: Es gab 103 Patientinnen und Patienten von 223, das sind 46 Prozent im Luspatercept-Arm, die die höchste Dosis bekommen haben. Das ist, glaube ich, auch die Zahl, die eingangs genannt wurde. Sie haben recht, Herr Ellis, das ist in der Studie so gemacht worden. Die Fachinformation kam hinterher. Es lässt sich jetzt einfach so aus der Studie heraus nicht mehr heilen, dass es möglicherweise Patientinnen und Patienten gibt, die über dieses Abbruchkriterium hinaus weiter mit Luspatercept behandelt wurden. Die EMA hat zu den Gründen, warum sie dieses Kriterium in die Fachinformation aufgenommen haben, gesagt, dass viele Patienten keinen Nutzen von der Behandlung hatten, weil der Transfusionsbedarf stabil blieb oder sich leicht verschlechtert hat. Von daher muss es diese Informationen meiner Einschätzung nach irgendwie geben. Es sind nicht einzelne Patienten, weil die EMA „von vielen Patienten“ schreibt. Aus meiner Einschätzung heraus müssten Ihnen diese Informationen vorliegen, weil Sie wissen, welche Patienten die höchste Dosis bekommen haben, und Sie wissen auch, wie sich die Transfusionslast der Patientinnen und Patienten entwickelt hat.

Es wäre hilfreich, um die Relevanz dieser Studie und die Aussagesicherheit besser einschätzen zu können – das haben wir entsprechend beschrieben –, diese Informationen zu haben, auch wenn es so ist, dass sich das, wenn es viele Patienten sind, in der Auswertung nicht mehr heilen lässt. Aber dann könnte man zumindest die Größe des Problems, das wir in der Studie haben, und wir bewerten hier innerhalb der Zulassung, besser beschreiben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Klar. Danke schön. – Herr Ellis.

**Herr Ellis (Bristol-Myers Squibb):** Ich glaube, das, was die EMA geschrieben hat, bezieht sich darauf, dass man gesehen hat, dass bei den meisten Patienten, die angesprochen haben, das Ansprechen innerhalb der ersten 12 Tage oder so nach Therapiebeginn eingesetzt hat. Natürlich wusste man in der Studie noch nicht, ob man die Patienten weiter behandeln soll oder nicht. Man hat es versucht, um zu ermitteln, was passiert, und hat dann gesehen, die meisten haben am Anfang angesprochen und danach kommt nicht mehr viel. Deshalb hat man dieses Kriterium aufgenommen, dass man gesagt hat, es lohnt sich nicht unbedingt, es weiter zu versuchen, wenn man es nach einer Zeit nicht geschafft hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das beantwortet die Frage nicht, aber okay.

**Frau Nink:** Nein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gibt es weitere Fragen? – Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich möchte auf die Lebensqualität zurückkommen. Sie beschreiben rein empirisch, dass Sie den Eindruck haben, dass die Patienten eine bessere Lebensqualität haben. Allerdings spiegelt es sich leider nicht in den Daten dieser Studie wieder. Sie weisen aber auf publizierte Daten aus einer anderen Studie hin, in der es offenbar zu einer Verbesserung der Lebensqualität kam. Vielleicht können Sie darauf noch etwas eingehen, gerade wenn man bedenkt, dass die Nebenwirkungen in dem Luspatercept-Arm deutlich stärker waren bis hin zu Therapieabbrüchen. Wie erklären Sie sich das? Relativiert sich das mit der Zeit, oder wie gehen die Patienten und Sie damit um?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer möchte dazu? – Herr Ellis.

**Herr Ellis (Bristol-Myers Squibb):** Ich kann gerne grundsätzlich etwas zur Lebensqualität sagen. Zunächst wollte ich kurz nachfragen, weil ich nicht verstanden habe, Frau Holtkamp, worauf Sie sich beziehen, weil Sie sagen, wir verweisen auf eine andere Studie. Da weiß ich nicht, ob Sie uns meinten oder ob das jemand anderes gehört hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Das steht in der Stellungnahme der DGHO. Es wird auf einen Literaturhinweis verwiesen. Cappellini et al. waren das.

**Herr Ellis (Bristol-Myers Squibb):** Ich sage vielleicht grundsätzlich etwas zur Lebensqualität: Dann kann vielleicht die DGHO ergänzen, wenn es um diese Literaturstelle geht. In der Studie BELIEVE, da haben Sie völlig recht, haben wir keine Verbesserungen in der Lebensqualität zeigen können. Wir haben klar gezeigt, dass die Patienten unter Luspatercept ihre Transfusionslast reduzieren konnten und die Lebensqualität dabei aufrechterhalten bleibt. Gegebenenfalls ist es so, dass die Vorteile, die die Patienten durch die Reduktion ihrer Transfusionslast haben, in den Fragebögen nicht ganz umfassend abgebildet werden. Ich glaube, die Fragen haben den Gesundheitszustand und das Energieniveau der Patienten gut adressiert. Aber gegebenenfalls kommen andere Aspekte zu kurz, wie die zeitliche Entlastung der Patienten, weil sie seltener zu Transfusionen in die Klinik müssen, was sie sonst meist den ganzen Tag kostet. Das ist im Alltag, auch was ihre berufliche Betätigung angeht, ein sehr entscheidender Aspekt. Aber letztendlich ist es, wie es ist. Da haben Sie völlig Recht, daran kann man nichts ändern. Wir sehen keine Unterschiede in der Lebensqualität. Aber wir sehen, dass signifikant mehr Patienten ihre Transfusionslast spürbar reduzieren konnten. Das ist per se relevant und stellt einen Mehrwert dar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ellis. – Jetzt Herr Wörmann, dann Frau Nink.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Kurz, weil Sie uns angesprochen haben: Es gibt eine relativ rezente Spätkanalyse, Cappellini, Erstautorin vom Juli dieses Jahres. Das haben wir aber vorsichtig ausgedrückt. Die haben die Responder extra analysiert und gefunden, dass es einen Parameter des Health related Quality of Life gibt, in dem das besser aussieht, aber explizit für die Responder. Es ist uns völlig klar, dass das eine Selektion ist. Andererseits bestätigt es das, was jeder erwarten würde, dass, wenn jemand weniger zur Transfusion muss und weniger von uns abhängig ist, speziell den Dienstleistern in diesem Bereich, dass das zu einer Verbesserung der Quality of Life führen kann. Das haben wir extra so vorsichtig aufgeführt und mit der Referenz hinterlegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Nink, bitte.

**Frau Nink:** Wir haben die Referenz gelesen, Herr Wörmann. In der Tat ist es eine Auswertung, die sich auf Responder konzentriert. Der Vergleich, der da gezogen wird, ist nicht mehr

randomisiert. Es sind tatsächlich selektiv nur einzelne Skalen, die da ausgewertet wurden, also nicht die gesamten Instrumente. Aber Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben „es deutet sich an“. Sie haben selbst gerade beschrieben, dass das sehr limitiert ist, was in dieser Arbeit berichtet wird.

Ich wollte auch etwas zur Lebensqualität sagen. Die Lebensqualität ist mit zwei verschiedenen Instrumenten erhoben worden, einmal mit dem generischen Instrument, mit dem SF-36, aber auch mit dem sehr spezifischen TranQoL-Instrument, das genau diese Aspekte abbildet. Zum Beispiel wird die Beeinträchtigung durch Transfusionen in diesem Instrument explizit abgefragt. Es ist sehr spezifisch auf die hier vorliegende Erkrankung der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie ausgerichtet. Vor dem Hintergrund habe ich die Nachfrage, weil für uns diese Transfusionsfreiheit ein schwieriger Endpunkt ist. Die Argumentation geht immer in die Richtung, die Patienten haben dann eine bessere Lebensqualität und weniger Symptome. Das sehen wir in der Studie nicht.

Das andere Argument ist: Wir verhindern Folgekomplikationen der Transfusionstherapie, der Eisenüberladung. Dazu wäre meine Frage: Wir haben es auch in der Bewertung formuliert. Uns ist unklar, wie sich eine temporäre teilweise Reduktion der Transfusionslast tatsächlich auf die Folgekomplikationen auswirkt, weil wir in dieser Indikation Patientinnen und Patienten haben, die schon eine relativ hohe Eisenlast haben. Wenn wir in die unerwünschten Ereignisse schauen, sehen wir da keine Vorteile. Wir sehen im Gegenteil, dass Patientinnen und Patienten im Luspatercept-Arm mehr schwerwiegende und mehr schwere unerwünschte Ereignisse haben.

Ich konnte aus den Stellungnahmen sowohl vonseiten des pU aber auch von den Fachgesellschaften nicht erkennen, ob sich so etwas wie eine Grenze abzeichnet, an der wir sagen können: Wenn die Patienten dauerhaft so wenig bekommen, dann hilft das auch für die Folgekomplikationen. Wir können nicht einschätzen, was so eine temporäre Reduktion für die Patientinnen und Patienten bedeutet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. – Als Erstes hat sich Herr Professor Cario gemeldet, dann Herr Dr. Alashkar. Herr Cario, bitte.

**Herr Prof. Dr. Cario (GPOH):** Ich würde gerne mit dem zweiten Punkt anfangen. Sie führen aus, Frau Nink, die temporäre Reduktion. Das Ziel ist, dass wir die Reduktion der Transfusionslast um diese mindestens 33 Prozent mit diesem Medikament dauerhaft erreichen. Das ist auf lange Sicht eine erhebliche Reduktion der Erythrozytenzufuhr und damit auch der Eisenzufuhr und damit der Notwendigkeit, Chelatbildner einzusetzen. Um den Hintergrund zu erklären: Ich habe damals in der Erstanthörung kurz ausgeführt, dass wir früher sehr progressiv in die Richtung gegangen sind, Milzentfernungen einzusetzen, um bei sehr hohem Transfusionsbedarf die Transfusionslast zu reduzieren, weil wir mit der Eisenchelierung nicht hinterhergekommen sind. Mit dieser Milzentfernung – das ist historisch vor 20, 25 Jahren – haben wir tatsächlich dieses Drittel Reduktion erreichen können. Das habe ich selbst in der Arbeit, glaube ich, von 2000 über deutsche Patienten ausgewertet. Damals hatten wir vorübergehend so eine epidemiologische Erhebung hier in Deutschland. Das haben wir mit der Milzentfernung erreicht. Einen so schweren Eingriff haben wir gemacht, um diesem Ziel zu folgen, eine Reduktion der Transfusionslast um ein Drittel zu erreichen. Das ist das, was wir uns hier erhoffen, also eine langfristige Reduktion und damit auch die Reduktion der Eisenüberladung und Folgeschäden. Das ist ein wichtiger Punkt. Es geht nicht darum, einmal für zwölf Wochen eine Pause zu machen.

Zu der Frage mit der Lebensqualität habe ich eingangs ausgeführt. Es ist schwierig, gerade bei dieser Ein-Drittel-Reduktion. Die Frage ist, wie kannst du das in etwas übersetzen, wovon der Patient profitiert, abgesehen von der langfristigen Reduktion der Transfusionslast, die der Patient erst einmal mit diesem positiven Befund der Reduktion der Eisenüberladung usw. nicht spürt. Wenn du das nicht managen kannst, zum Beispiel über Expansion von

Transfusionsintervallen von zwei auf drei, zum Beispiel alle drei Wochen zwei EKs statt alle zwei Wochen, mit einer entsprechenden Reduktion der Vorstellung, dann ist es schwierig, das in Lebensqualität zu übersetzen, wenn der trotzdem noch so häufig kommt, aber nur die Reduktion der Erythrozytenkonzentrate hat. Wenn ich etwas habe mit 50 Prozent Reduktion oder noch mehr, übersetzt sich das viel schneller in den Vorteil, den der Patient unmittelbar spürt. Ich glaube, diese Unterschiede, diese Differenzierung ist mit einem oder zwei Tools für die Lebensqualitätserhebung schlecht abgreifbar. Das ist meine Einschätzung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Cario. – Herr Dr. Alashkar, bitte.

**Herr PD Dr. Alashkar (DGHO):** Ich wollte kurz etwas anmerken: Sie haben von Nebenwirkungen gesprochen bzw. wie lange diese vorhanden sind. Die Nebenwirkungen, die initial in der Fachinformation bzw. in der Studie geäußert sind, sind transient. Das heißt, die bestehen für drei Wochen, maximal drei bis vier Wochen. Danach sind die Nebenwirkungen gerade im Hinblick auf Knochenschmerzen, was in der Studie oft genannt wird und im klinischen Alltag zu sehen ist, transient. Das ist ein Punkt.

Den anderen Punkt hat Herr Cario schon angedeutet. Ziel in der Betreuung ist es, eine langfristige Versorgung zu etablieren bzw. eine langfristige Verbesserung in der Versorgung der Patienten im Hinblick auf eine Reduktion möglicher erkrankungsassoziierter Komplikationen zu bekommen. Ob der Patient initial vielleicht nur zwei oder drei Erythrozytenkonzentrate pro Transfusionsintervall bekommt, ist für uns als Kliniker schön zu sehen, vielleicht für den Patienten auch, weil er dann kürzere Zeit in der Klinik verbringt. Aber ich glaube, Ziel ist es, die langfristige Versorgung durch eine Reduktion der Transfusionslast bei den Patienten zu verbessern. Ich glaube, das ist ein ganz wichtiger Punkt, den man am Anfang vielleicht übersieht, wenn man sagt, ich kann eine Reduktion der Transfusionslast verzeichnen. Aber Ziel ist es wirklich, langfristig die Patienten effektiv zu chelieren. Es sind nicht alle Patienten massiv eisenüberladen. Ich glaube, das ist auch ein wesentlicher Punkt, wenn die Patienten compliant sind. Nichtsdestotrotz sollte man den langfristigen Aspekt nicht außer Acht lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank für die Nachdenklichkeit, die Sie in der Diskussion haben. Wir verstehen, dass Transfusionsabhängigkeit für Sie schwerer zu erfassen ist als für uns. Aber ich hoffe, Sie spüren ein wenig, wie die Kliniker da dran sind. Ein Argument noch: Die Abbruchrate unter Luspatercept war 4 Prozent. Das heißt, Patienten akzeptieren diese Therapie in hohem Maße, auch die initialen Nebenwirkungen. Das sind Daten, die wir, glaube ich, von der Onkologie überhaupt nicht kennen. Das sollte deutlich machen, wie wichtig den Patienten dieses Konzept ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Gibt es weitere Fragen? Frau Schütt.

**Frau Dr. Schütt:** Ich möchte noch einmal auf die Ausführung bzw. die Frage vom IQWiG von Frau Nink zurückkommen, die der pU nicht beantwortet hat. Frau Nink hat gesagt, dass es hilfreich wäre, um die Größe der Unsicherheiten einschätzen zu können, dass der pU die Daten vorlegen würde. Der pU hat nicht direkt geantwortet. Werden wir diese Daten bekommen? Wird der pU die Daten nachliefern oder nicht? Können Sie das bitte noch beantworten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Ellis, bitte.

**Herr Ellis (Bristol-Myers Squibb):** Ich habe parallel gesucht und folgende Information gefunden: Die Patienten haben angesprochen. 83 Prozent haben angesprochen auf der 1,0 Milligramm pro Kilogramm Dosis, 8 Prozent auf der 1,25 Milligramm pro Kilogramm Dosis. Die restlichen Patienten haben beide Dosen erhalten, während sie angesprochen haben, also 83 Prozent auf der 1,0, 8 Prozent auf der 1,25. Aber das bezieht sich auf die Reduktion der

Transfusionslast über ein 12-Wochen-Intervall. Ansonsten haben wir keine Auswertungen. Ich weiß nicht, ob das Ihre Frage beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schütt?

**Frau Dr. Schütt:** Vielleicht könnte Frau Nink kurz sagen, ob das die Daten sind, die Sie alle brauchen. Ich habe verstanden, dass durchaus noch weitere Daten von ihr freudig gefordert werden würden. Vielleicht kann sie das noch einmal konkretisieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Nink, bitte.

**Frau Nink:** So ganz hilft es noch nicht. Die Frage ist: Wie viele Patienten haben nach dreimaliger Gabe der höchsten Dosis kein Ansprechen gehabt? Ich weiß nicht genau, wie Sie Ansprechen an der Stelle operationalisiert haben, ehrlich gesagt. Aber das wäre die Frage. Wenn ich es richtig verstanden habe, hatten Sie 83 Prozent, die unter der niedrigeren Dosis ein Ansprechen hatten, sodass keine Dosisreduktion stattgefunden hat? Oder wie soll ich das verstehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ellis, bitte.

**Herr Ellis (Bristol-Myers Squibb):** Es hat vermutlich keine Dosissteigerung stattgefunden. Nicht Reduktion, eine Steigerung wäre dann nicht notwendig gewesen.

**Frau Nink:** Das widerspricht dem, dass wir wissen, dass fast die Hälfte der Patienten eine Dosissteigerung bekommen hat. Von daher wäre eigentlich die Frage zu dem Zeitpunkt dritte Dosis der höheren Dosierung und kein Ansprechen. Ich glaube, das kann man nur sehr vage daraus ableiten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ellis, bitte.

**Herr Ellis (Bristol-Myers Squibb):** Ich versuche, es nochmal zu erklären: Wir haben diese Auswertung. Die gibt es natürlich. Aber das, was in der Fachinformation steht, ist, sofern es keine anderen Aspekte gibt, die das Ausbleiben einer Verbesserung bei einem Patienten erklären können, dann ist die Therapie abzubrechen, wenn nach neun Wochen bzw. nach drei Dosen auf der höchsten Dosisstufe keine Reduktion der Transfusionslast erreicht ist. Es wurde aber nicht spezifisch festgelegt, was der Schwellenwert für die Reduktion ist oder gegenüber welchem Zeitraum das zu betrachten ist. Insofern ist es schwierig für uns, das im Nachhinein zu ermitteln. Das konnten wir nicht machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Uhl.

**Frau Dr. Uhl (Bristol-Myers Squibb):** Ich würde versuchen, kurz auf die Frage zu antworten. Mein Kollege hat ausgeführt, dass 83 Prozent der Patienten ein Ansprechen auf der Dosis von einem Milligramm pro Kilogramm erreicht haben. Es haben aber trotzdem 46 Prozent die höhere Dosis erhalten. Ich habe kurz genauer in die Studie geschaut. Die Kriterien für eine Dosiserhöhung waren, dass die Dosis erhöht werden konnte, wenn diese 33 Prozent nicht erreicht wurden. Die Dosis konnte aber auch erhöht werden, wenn die Patienten die 33 Prozent erreicht haben, aber noch unterhalb der 50 Prozent waren. Das war eine Besonderheit in der Studie. Das heißt, es gab Patienten, die die 33 Prozent erreicht, aber trotzdem noch eine Erhöhung bekommen haben, weil man die Möglichkeit geben wollte, sogar noch eine größere Transfusionsreduktion zu erreichen. Daher kommt es, dass mehr Patienten die höhere Dosis haben. Ich hoffe, das hilft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Danke schön. – Frau Schütt, mehr bekommen wir, glaube ich, nicht heraus.

**Frau Dr. Schütt:** Ja, ich weiß nicht, ob es klarer ist. Mir ist das noch nicht so ganz klar. Ich hoffe, Frau Nink ist es klarer geworden. Aber ich denke, weiteres Nachfragen hat keinen Sinn. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Gibt es weitere Fragen? – Keine mehr. Ich nehme an, Sie dürfen das wieder machen, Frau Land. Ich gebe Ihnen das Wort geben, um das Fazit zu ziehen.

**Frau Land (Bristol-Myers Squibb):** Sehr gerne, vielen Dank. – Vielen Dank für die intensive Diskussion. Es wurden relevante Aspekte besprochen, die ich gerne kurz zusammenfasse. Wir haben über den therapeutischen Bedarf gesprochen und hervorgehoben, dass dieser besteht, da die Patientinnen und Patienten bisher nur EK-Transfusionstherapie und gegebenenfalls Eisenchelatoren erhalten konnten. Diese supportive, dauerhafte Therapie ist mit psychosozialen und zeitlichen Belastungen sowie schwerwiegenden Folgekomplikationen und Risiken verbunden. Aus unserer Sicht ist es wichtig, diese positiven Effekte zu berücksichtigen, da sie für die Patientinnen und Patienten von hoher Relevanz sind, da die Reduktion der Transfusionslast mit einer spürbaren Linderung ihrer Erkrankung einhergeht. Aus unserer Sicht stellen die bekannten Nebenwirkungen von Luspatercept den Zusatznutzen, den wir im in diesem Anwendungsgebiet patientenrelevanten Endpunkt Reduktion der Transfusionslast sehen, nicht infrage. – Damit bedanke ich mich im Namen des Teams.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die Kliniker dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Danke an alle, die Fragen gestellt und Fragen beantwortet haben. Wir werden das selbstverständlich in unsere Diskussion einbeziehen, was hier besprochen worden ist. Ich verabschiede mich von denjenigen, die uns heute Nachmittag nicht mehr folgen. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:17 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2022-B-339 Luspatercept**

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Luspatercept

[Behandlung von Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Die allogene Stammzelltransplantation kommt grundsätzlich als nicht-medikamentöse Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht. <sup>1</sup>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none"><li>• Luspatercept: Beschluss vom 21. Januar 2021</li><li>• Betibeglogene autotemcel: Beschluss vom 14. Mai 2020</li></ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

<sup>1</sup> Zu dieser Behandlungsmethode wurde bisher keine Methodenbewertung durchgeführt.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Luspatercept B03XA06 Reblozyl	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist.
Deferasirox V03AC03 Exjade	<p>EXJADE ist angezeigt zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (<math>\geq 7</math> ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat) bei Patienten mit Beta-Thalassämia major im Alter von 6 Jahren und älter.</p> <p>EXJADE ist auch angezeigt zur Behandlung der chronischen, transfusionsbedingten Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei folgenden Patientengruppen kontraindiziert oder unangemessen ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– bei Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (<math>\geq 7</math> ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat),</li> <li>– bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren oder älter mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund seltener Transfusionen Transfusionen (<math>&lt; 7</math> ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat),</li> <li>– bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren und älter mit anderen Anämien.</li> </ul> <p>EXJADE ist auch angezeigt zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen im Alter von 10 Jahren und älter, die eine Chelat-Therapie benötigen, kontraindiziert oder unangemessen ist.</p>
Deferipron V03AC02 Deferipron Lipomed	<p>Die Monotherapie mit Deferipron Lipomed ist zur Therapie der Eisenüberlast bei Patienten mit Thalassaemia major indiziert, wenn eine aktuelle Chelattherapie kontraindiziert oder ungeeignet ist.</p> <p>Deferipron Lipomed in Kombination mit einem anderen Chelatbildner (siehe Abschnitt 4.4) ist bei Patienten mit Thalassaemia major indiziert, wenn eine Monotherapie mit einem Eisenchelatlidner ineffektiv ist oder wenn die Verhinderung oder Behandlung lebensbedrohender Eisenüberlast (vor allem des Herzens) eine schnelle oder intensive Korrektur rechtfertigt (siehe Abschnitt 4.2).</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Deferoxamin V03AC01 Desferal	Behandlung der chronischen Eisenüberladung, z. B. <ul style="list-style-type: none"><li>– Transfusionshäm siderosen, insbesondere bei Thalassaemia major, sideroblastischer Anämie, autoimmunhämolytischer Anämie und anderen chronischen Anämien;</li><li>– primärer (idiopathischer) Hämochromatose bei Patienten, deren Begleiterkrankungen (z. B. schwere Anämie, Herzerkrankungen, Hypoproteinämie) einen Aderlass ausschließen;</li><li>– Eisenüberladung bei Patienten mit Porphyria cutanea tarda;</li></ul> Behandlung der akuten Eisenvergiftung.
Betibeglogene autotemcel <sup>2</sup> B06AX02 Zynteglo	Zynteglo wird angewendet für die Behandlung von 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.
Erythrozyten- konzentrat n. a. n. a.	Anwendungsgebiete sind akute und chronische Anämien. Für die Indikation zur Erythrozytentransfusion lassen sich keine universell anwendbaren unteren Grenzwerte für Hämoglobin oder Hämatokrit festlegen. Die Ursache der Anämie soll möglichst geklärt werden und, falls möglich, eine kausale Therapie eingeleitet werden. Die Entscheidung für die Transfusion von Erythrozyten oder für eine andere, gleichwertige Therapie ist abhängig vom klinischen Gesamtzustand des Patienten.

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

<sup>2</sup> Betibeglogene autotemcel ist derzeit in Deutschland nicht im Handel.

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2022-B-339 (Luspatercept)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 6. Februar 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	7
3.3 Leitlinien.....	11
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	16
Referenzen.....	19

## Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DFO	Deferoxamine
DFX	Deferasirox
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
GVHD	Graft-versus-host disease
HLA	Human leukocyte antigene
HR	Hazard Ratio
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation
IOL	Iron overload
KI	Konfidenzintervall
LIC	Liver iron concentration
LoE	Level of Evidence
MIC	Myocardial iron concentration
MRI	Magnetic resonance imaging
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RBC	Red blood cell
ROIL	Rate of iron loading
RR	Relatives Risiko
SF	Serum ferritin
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TDT	Transfusion-dependent thalassaemia
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Beta-Thalassämie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 17.09.2021 durchgeführt, die folgende am 09.01.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 236 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

---

Sharma A et al., 2021 [3].

Hematopoietic stem cell transplantation for people with  $\beta$ -thalassaemia

#### Fragestellung

To evaluate the effectiveness and safety of different types of stem cell transplantation in people with transfusion-dependent thalassaemia.

#### Methodik

##### Population:

- People with a diagnosis of transfusion-dependent thalassaemia.

##### Intervention / Komparator:

- Any type of HSCT, including bone marrow (bone marrow), peripheral blood (peripheral blood derived stem cells), or umbilical cord blood; any donor (an HLA-identical related donor, HLA-matched unrelated donor, or an HLA-mismatched donor) with any type of conditioning regimen will be included. We will also include trials that have autologous HSCT with genetically modified hematopoietic stem cells (gene therapy) as one of the interventions.
- Trials comparing these interventions with each other or with standard therapy (regular transfusion and chelation regimen) were eligible for inclusion.

##### Endpunkte:

- Primary outcomes
  - Event-free survival
  - Quality of life
- Secondary outcomes
  - Time to engraftment
  - Number of individuals with stable mixed chimerism
  - Incidence of acute and chronic GVHD
  - Incidence of graft rejection with recurrence or persistence of  $\beta$ -thalassaemia

##### Recherche/Suchzeitraum:

- U. a. Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) und MEDLINE bis 07. April 2021

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- We retrieved a number of studies in our comprehensive search of the literature but none were eligible and therefore no studies were included in this review.

Charakteristika der Population / Qualität der Studien / Studienergebnisse:

- No studies were included in this review.

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

There is currently limited evidence to either support or refute the effectiveness and safety of different types of stem cell transplantation in people with transfusion-dependent thalassaemia. The currently available literature on the effectiveness, or otherwise, of these interventions comprises of cohort studies or non-randomised clinical trials. Available evidence regarding different conditioning regimens and types of donors and graft sources is a continuously changing practice. Current clinical practice will, out of necessity, continue to be based on the available evidence in addition to both a physician's clinical experience and the individual circumstances and preferences of well-informed patients. The therapy should be individualized taking into consideration age, clinical status, willingness as well as capability and compliance to adhere to the appropriate transfusion-chelation regimen, and according to availability of resources. The decision making will also have to consider other essential factors such as the availability of suitable donors, and the risk of regimen-related side effects such as early death or late effects, sterility and cancer.

Clinicians are recommended to follow the current practice recommendation for HLA typing all individuals with thalassaemia, together with their parents and siblings. When a human leukocyte antigen (HLA) donor is available, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is highly recommended in people with class 1 and 2 thalassaemia, as well as for those of class 3 who are aged less than 17 years old. Those without matched family or unrelated donors could benefit from haploidentical transplantation.

Thus, the decision to treat should include a full risk assessment of the potential risks and benefits of stem cell transplantation compared to those of chronic transfusion and chelation therapy.

## 3.2 Systematische Reviews

---

**Dou H et al., 2019 [1].**

Effectiveness and Safety of Deferasirox in Thalassemia with Iron Overload: A Meta-Analysis

### **Fragestellung**

to carry out an up-to-date meta-analysis to include recently published works and comprehensively assess the efficacy and safety of DFX in thalassemia with iron overload.

### **Methodik**

#### Population:

- thalassemia patients with iron overload (defined as serum ferritin [SF] levels above 1,000 µg/L on at least 2 occasions) regardless of age, gender, or race;

#### Intervention:

- DFX

#### Komparator:

- DFO or placebo

#### Endpunkte:

- overall mortality, any AEs

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, Medline, Cochrane, and Chinese Biomedical Literature (CBM) databases from January 1990 to May 2018

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six articles reporting RCTs with a total of 1,102 included patients were eligible for inclusion

## Charakteristika der Population:

**Table 1.** Baseline characteristics of the included studies

First author [ref.], year	Experimental participants	Control treatment	Control patients	Duration, weeks	Dosage form (DFX)	Criteria for adverse events	
						standard of serum creatinine increases	standard of ALT increases
Nisbet-Brown [20], 2003	17	placebo	5	2	Exjade	not mentioned	not mentioned
Cappellini [21], 2006	296	DFO	290	52	Exjade	> 1× ULN	twice the ULN
Piga [16], 2006	48	DFO	23	48	Exjade	above the ULN	ALT >250 U/L
Taher [19], 2012	110	placebo	56	52	Exjade	>33% above baseline and above the ULN	ALT >5× ULN and >2× baseline
Pennell [18], 2014	98	DFO	99	52	Exjade	33% above baseline and above the ULN	>5× ULN and 2× baseline
Hassan [17], 2016	30	DFO	30	52	Exjade	33% above baseline, not above the ULN	not mentioned

DFO, deferoxamine; DFX, deferasirox; ULN, upper limit of normal; ALT, alanine aminotransferase.

## Qualität der Studien:

- Five of the 6 RCTs clearly described the randomization methods used, and 2 RCTs described the process of allocation concealment. Double-blinding was mentioned in 4 RCTs, and the blinding methods used were described. Meanwhile, 2 RCTs used an open-label design. Incomplete outcome data were reported in 2 RCTs, and 1 study revealed a withdrawal rate of more than 20%. Only 1 study reported all the outcomes described in the Methods section. The included RCTs were not defined regarding other biases.

**Table 2.** Risk of bias for each study

First author [ref.], year	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other bias
Nisbet-Brown [20], 2003	L	L	L	L	L	U	U
Piga [16], 2006	L	U	L	L	H	H	U
Cappellini [21], 2006	U	U	H	L	U	U	U
Taher [19], 2012	L	L	L	L	L	U	U
Pennell [18], 2014	L	U	L	L	U	L	U
Hassan [17], 2016	L	U	H	U	U	L	U

L, low risk; U, unclear; H, high risk.

## Studienergebnisse:

### Mortality

- Three studies compared DFX with DFO treatment in terms of mortality with a total RR of 0.49 (95% CI 0.09 to 2.70,  $p = 0.42$ ), and DFX was not significantly different from DFO ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.53$ ).
- Two studies compared DFX treatments with respective placebo groups, with no difference observed. There were no patient deaths in either study.

### Reduction of LIC

- Only 1 trial compared DFX and DFO in terms of LIC. In the latter study, a subgroup analysis was performed based on 4 dose levels (5, 10, 20, and 30 mg/kg/day). The results showed that DFO was more effective than DFX in all subgroups except for 30 mg/kg/day (MD -2.5, 95% CI -4.55 to -0.45,  $p = 0.02$ ).
- Pennell et al. reported in 2014 that DFO at a dose of 40 mg/kg/day is more effective than DFX.

- A pooled analysis showed that DFO was superior to DFX (MD 2.43, 95% CI 1.75 to 3.12,  $p < 0.01$ ). However, considerable heterogeneity was observed ( $p < 0.00001$ ,  $I^2 = 88.5\%$ ).
- Besides, 1 trial compared DFX with a placebo, using only 1 dosage group, i.e., 5–10 mg/kg/day, and all results showed DFX to be more effective than the placebo.

#### SF reduction

- Four studies assessed this parameter.
- However, SF data were not available in Pennell et al. because the median was used. No specific data were found in Piga et al.. Two trials by Cappellini et al. and Hassan and Tolba provided detailed data.
- In Cappellini et al.'s trial, DFX treatment subgroups (5, 10, 20, and 30 mg/kg/day) were assessed, and Hassan and Tolba's average DFX dose approximated 30 mg/kg/day, which was more effective than DFO in reducing SF levels (MD  $-16.13$ , 95% CI  $-103.91$  to  $71.65$ ,  $p < 0.01$ ), especially in the high-dose group (30 mg/kg/day). Heterogeneity was significant ( $p < 0.0001$ ,  $I^2 = 97\%$ ).
- In 2003, Nisbet-Brown et al. demonstrated that at the doses of 5, 10, 20, and 40 mg/kg/day, DFX is more effective than placebo (MD  $-221.22$ , 95% CI  $-547.16$  to  $104.71$ ,  $p = 0.18$ ), with low heterogeneity ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.98$ ).

#### Myocardial Iron Concentration

- One study reported MIC using the MRI T2\* test. Pennell et al. showed that DFX is better than DFO in removing iron from the cardiac tissue (MD  $-0.09$ , 95% CI  $-0.26$  to  $0.08$ ,  $p = 0.3$ ).

#### Adverse events

- The main AEs listed in these studies included mild to moderate events, such as gastrointestinal symptoms, rashes, and arthropathy, as well as severe AEs (SAEs).
- Hassan and Tolba also reported different types of drug-related AEs, but not in a systematic way. However, none of the 6 reports discussed neutropenia or agranulocytosis.
- Three studies compared AEs between the DFX and DFO treatment groups. After data pooling, significantly high RRs were obtained in the DFX group compared with the DFO group in serum creatinine (RR = 2.69, 95% CI 1.98 to 3.67,  $p < 0.01$ ) and alanine transaminase (RR = 5.67, 95% CI 1.01 to 31.79,  $p = 0.05$ ). Low heterogeneity was found ( $p = 0.4$ ,  $I^2 = 0\%$  and  $p = 0.91$ ,  $I^2 = 0\%$ , respectively). However, creatinine and alanine transaminase levels recovered after drug withdrawal and may also be a false-positive result due to the limited number of participants and short study duration.
- Regarding gastrointestinal events, rashes and SAEs were more common with DFX treatment than with DFO treatment. No significant differences were observed between the DFX and DFO groups, which may be due to the reduced sample size and incomplete or inconsistent reporting ( $I^2 > 50\%$ ,  $p > 0.05$ ).
- The results showed that RRs of the DFX treatment group were higher than those of the placebo group, with low heterogeneity ( $I^2 = 0\%$ ) in the rates of abdominal symptoms, rashes, and SAEs. However, these results were not statistically significant, possibly because of the small sample size ( $p > 0.05$ ).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Overall, based on the above data, DFX does not seem to be superior to DFO at low dose. However, similar efficacy as with DFO is achievable depending on DFX dose ( $\geq 30$  mg/kg/day). Actually, DFX could be offered as first-line option to individuals with intolerance or poor adherence to DFO or a strong preference for DFX.

### 3.3 Leitlinien

---

#### Shah FT et al., 2022 [2].

Guidelines for the monitoring and management of iron overload in patients with haemoglobinopathies and rare anaemias

#### Zielsetzung/Fragestellung

Nicht benannt

#### Methodik

*Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.*

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche; systematische Auswahl und Bewertung der Evidenz unklar (siehe sonstige methodische Hinweise);
- Konsensusprozesse nicht berichtet; externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig; die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist nicht immer explizit dargestellt (Informationen werden im Hintergrundtext genannt);
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Medline up to 28 October 2020

#### LoE / GoR:

- GRADE

#### Sonstige methodische Hinweise

- Laut Publikation basiert die Einschätzung des „Level of Evidence“ und der „Strength of Recommendation“ auf einer Bewertung mittels GRADE. In diese Einschätzung fließt regelhaft eine Einschätzung des Biasrisikos ein. Ergebnisse der Biasrisikobewertung sind der Publikation nicht zu entnehmen.

#### Empfehlungen

##### Treatment of iron overload

TDT patients should be commenced on iron chelation therapy after 10–12 transfusions or when the serum ferritin >1 000 µg/l on two occasions (1B).

##### Indications for treatment

Standard treatment. This depends on the underlying diagnosis, the patient's age, the ROIL and the current body iron load and distribution. Iron excretion must generally match the ROIL to prevent body iron accumulation. Standard chelation doses are generally required for average ROIL; typically, 0.3–0.5 mg/kg of iron/day in TDT.

[...]

As with TDT, the risk of cardiac and other extrahepatic iron deposition is high when erythropoietic activity is low relative to the ROIL.<sup>22</sup> Patients with DBA often have

#### Timing of starting chelation

Guidelines and licensing for age of starting therapy vary somewhat between countries (but are based on the same data).<sup>74</sup> In principle, the risks of over-chelation increase if chelation is started too early but conversely once iron has accumulated in the endocrine system it can be difficult to reverse the organ damage. Unfortunately, data are limited about the safety of starting chelation in children or adults before transfusion has been ongoing for 2 years or before ferritin has reached 1000 µg/l. UK recommendations are to begin after 10–12 units of packed red blood cells (RBC), >100 ml/kg/annum of packed RBC (pRBC) (Hct 0.6), or ferritin >1,000 µg/l.<sup>60,74,75</sup> These recommendations are primarily based on experience with desferrioxamine.

The starting dose of monotherapy should be guided by the ROIL for desferrioxamine and deferasirox. Desferrioxamine 50–60 mg/kg five days a week, or deferasirox-FCT at 21 mg/kg/day (deferasirox-D 30 mg/kg) will achieve negative iron balance in most patients with an average rate of iron loading (0.3–0.5 mg/kg/day) (1B).

Patients on deferiprone monotherapy should have doses adjusted up to a maximum of 100 mg/kg/day in three divided doses if the ferritin is not reducing provided the patient is fully compliant with administration (1B).

Iron chelation therapy should be reviewed every 3 months to review efficacy, and to assess for complications and compliance with treatment (1C).

Combination therapy should be considered when IOL is not controlled with monotherapy (1A).

#### Dosing and frequency of monotherapies

Dosing, adjusted to the level of IOL and to the ROIL, is critical to both the efficacy and the safety of chelation therapy. Monitoring for complications of chelation should be as outlined in Table II and chelation regimes to be considered as outlined in Tables III.

#### Standard monotherapy

Iron excretion depends on the frequency and dosing of chelation. Intermittent high doses in regularly transfused patients are not a satisfactory alternative to regular monotherapy, as this leads to iron-mediated free-radical damage between chelation episodes. Net response to chelation at any given dose also decreases as the iron loading rate increases so that required doses are likely to be higher at higher iron loading rates.<sup>4</sup> Although ROIL varies considerably between disorders and patients, the relationship between dose and iron excretion is essentially the same across disorders.<sup>71</sup>

Desferrioxamine doses of 40 mg/kg five days a week have been used, but these are often insufficient to promote a negative iron balance. Thus at average ROIL in TDT (0.3–0.5 mg/kg/day) only 65% of patients will be in negative iron balance, whereas at 50–60 mg/kg five days a week this rises to 86% of patients.<sup>4</sup>

Due to potential desferrioxamine toxicities (growth and audiometry) children should not receive a mean daily dose exceeding 40 mg/kg. Adults generally tolerate 50 mg/kg well. Mean daily doses should be adjusted downwards as ferritin values fall in line with the therapeutic index.

Dosing is also critical to response with deferasirox: thus while over 80% of TDT patients with average ROIL respond to daily deferasirox-FCT at 21 mg/kg/day (deferasirox-D 30 mg/kg), this falls to just over half of patients at 14 mg/kg (deferasirox-D 20 mg/kg/day).<sup>4</sup> Adjustment in doses should be done in line with ferritin trends and LIC values as well as the presence of any derangement in serum creatinine and transaminase levels.

The relationship of dosing to iron balance with deferiprone is less clear as long-term LIC trends show considerable interstudy variation, reflecting the heterogeneity of dosing schedules, ROIL, baseline LIC values, and follow-up periods.<sup>76–78</sup>

Unlike desferrioxamine, the response to deferiprone depends on baseline LIC; thus at 75 mg/kg/day, a negative iron balance was achieved in less than a third of patients overall but in 50% of patients where baseline LIC exceeded 9 mg/g dry weight.<sup>79</sup>

**Table III.** Chelation options according to age cohort transfusion dependant patients.

Age	Ferritin threshold	Initial chelation option	Alternative chelation options	Contraindications and cautions
Under 2 years	Ferritin > 1000 µg/l or 100 ml/kg blood transfused	Desferrioxamine 20–40 mg/kg/day 3–5 nights/week 8–12 h SC infusion.	Deferasirox-FCT 7–21 mg/kg/day (unlicensed indication)	Desferrioxamine Avoid dose > 40 mg/kg/day in children Deferasirox Monitor closely for ALT and renal function in children
2 years and under 6 years	—	Desferrioxamine 20–40 mg/kg/day 5 days /week 8–12 h SC infusion.	Deferasirox-FCT 14–28 mg/kg/day OD	Desferrioxamine Avoid dose > 40 mg/kg/day in children Monitor closely in renal impairment and reduce dose /frequency of administration
Over 6 years	—	Deferasirox- FCT 14–28 mg/kg/day OD	Desferrioxamine 30–40 mg/kg/day 5 days/week 8–12 h SC infusion or Deferiprone* 75–100 mg/kg/day	Deferasirox Monitor closely if creatinine clearance (CrCl) is <60 ml/min and consider dose reduction Avoid if CrCl <30 ml/min. Avoid in severe hepatic impairment. Deferiprone Avoid if history of recurrent neutropenia.
Adults	—	Deferasirox-FCT 14–28 mg/kg/day OD	Desferrioxamine 40–60 mg/kg/day 8–24 h SC infusion or Deferiprone 75–100 mg/kg/day	Avoid in hypersensitivity to the active substance Monitor for agranulocytosis or neutropenia. Avoid doses > 100 mg/kg/day
Second line therapy for patients failing to respond to monotherapy regimes				
Adults and Children	—	Any of the combinations below based on patient prior tolerability and compliance Desferrioxamine and Deferiprone Initiate at appropriate dose of Desferrioxamine for age and cardiac iron burden. Deferiprone to start at 50–75 mg/kg/day then dose increases based on side effects and severity of IOL. Deferasirox and Desferrioxamine Initiate at appropriate dose of Desferrioxamine for age and Deferasirox-FCT at 14 mg/kg/day. Dose escalation of Deferasirox at regular intervals based on side effects and tolerability. Deferasirox and Deferiprone Add into the existing oral regime and start the new oral agent at its standard initial dose (14 mg/kg/day Deferasirox or 75 mg/kg/day Deferiprone). Consider a BID regime of both agents if needed to support compliance.		As above for individual agents Aim for optimised doses for each agent Check compliance to therapy and document

\*Unlicensed indication for SCD and transfused rare inherited anaemia patients.

Patients who fail to achieve negative iron balance despite adherence to optimal doses of monotherapy or patients who develop dose-limiting toxicities should be considered for combination therapy (1C).

#### Treatment intensification

This is required when liver iron has accumulated to concentrations where liver damage may develop (>7 mg/g dry weight) or when myocardial iron has accumulated to abnormal levels ( $T2^* < 20$  ms). Emergency intensification is required when there is evidence of cardiac decompensation (LVEF <56%) or there is a high risk of this occurring ( $T2^* < 8$  ms).

#### Monotherapy intensification

Without decreasing ferritin trends, particularly when baseline ferritin levels exceed 4 000 µg/l, serial measurement of LIC is recommended as LIC decreases in about half of such cases where ferritin is not decreasing.<sup>80</sup> The first consideration is to evaluate whether the patient is taking treatment at the prescribed

frequency and dose. Iron balance may be improved by better concordance or by increased dosing. With treatment intensification, serum ferritin (and ideally LIC) must be followed closely to avoid over-chelation and its attendant side effects (see below). If increased dosing or frequency of chelation is not tolerated, the patient may require switching to an alternative regime.

The selection of iron chelation therapy (Table III) should be determined by the site and severity of IOL, together with history of compliance and prior toxicity and patient choice (1B).

#### Intensification with combination therapies

The term 'combination therapy' has been used for the various ways in which any chelators can be combined (true combination or sequentially). While combinations are not recommended as first line, these can be useful:

1. To increase overall exposure to iron chelation when monotherapy at licensed doses is insufficient.
2. When dose-dependent toxicity limits monotherapy.
3. When compliance with monotherapy at the required frequency is inadequate.
4. When simultaneous combination has the potential to synergistically increase cellular iron removal rates.<sup>81</sup>

Specialist advice should be obtained from the haemoglobinopathy coordinating centres prior to commencing combination therapy.

Desferrioxamine + deferiprone. As negative iron balance is achieved in only about 1/3 of patients receiving 75 mg/kg deferiprone,<sup>82</sup> desferrioxamine can be added to improve iron excretion. Desferrioxamine/deferiprone combination therapies have been used for many years with evidence from randomized studies supporting efficacy.<sup>83,84</sup>

Desferrioxamine + deferasirox. Combinations of deferasirox and desferrioxamine are also effective and well tolerated. Aydinok et al.<sup>85</sup> showed a reduction in ferritin of 44% and 52% in LIC, with an increase in cardiac T2\* of 33% in a prospective study of 60 patients with severe hepatic and cardiac IOL.

Deferiprone + deferasirox. This is potentially a highly effective combination<sup>81,86</sup> and although experience is relatively limited, at least one randomised study shows that this combination is highly effective, particularly improving cardiac T2\*.<sup>87</sup>

#### Referenzen

4. Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta-thalassemia major. *Blood*. 2008;111(2):583–7.
22. Garbowski MW, Evans P, Vlachodimitropoulou E, Hider R, Porter JB. Residual erythropoiesis protects against myocardial hemosiderosis in transfusion-dependent thalassemia by lowering labile plasma iron via transient generation of apotransferrin. *Haematologica*. 2017;102(10):1640–9.
71. Porter J, Galanello R, Saglio G, Neufeld EJ, Vichinsky E, Cappellini MD, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur J Haematol*. 2008;80(2):168–76.
76. Roberts D, Brunskill S, Doree C, Williams S, Howard J, Hyde C. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3):CD004839.
77. Maggio A, Kattamis A, Felisi M, Reggiardo G, El-Beshlawy A, Bejaoui M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of deferiprone compared with deferasirox in paediatric patients with transfusion-dependent haemoglobinopathies (DEEP-2): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e469–e78.
78. Calvaruso G, Vitrano A, Di Maggio R, Ballas S, Steinberg MH, Rigano P, et al. Deferiprone versus deferoxamine in sickle cell disease: results from a 5-year long-term Italian multi-center randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis*. 2014;53(4):265–71.
79. Fischer R, Longo F, Nielsen P, Engelhardt R, Hider RC, Piga A. Monitoring long-term efficacy of iron chelation therapy by deferiprone and desferrioxamine in patients with beta-thalassaemia major: application of SQUID biomagnetic liver susceptometry. *Br J Haematol*. 2003;121(6):938–48.
80. Porter JB, Elalfy M, Taher A, Aydinok Y, Lee SH, Sutcharitchan P, et al. Limitations of serum ferritin to predict liver iron concentration responses to deferasirox therapy in patients with transfusion-dependent thalassaemia. *Eur J Haematol*. 2017;98(3):280–8.
81. Vlachodimitropoulou Koumoutsea E, Garbowski M, Porter J. Synergistic intracellular iron chelation combinations: mechanisms and conditions for optimizing iron mobilization. *Br J Haematol*. 2015;170(6):874–83.

82. Dresow B, Fischer R, Nielsen P, Gabbe EE, Piga A. Effect of oral iron chelator L1 on iron absorption in man. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;850:466–8.
83. Aydinok Y, Ulger Z, Nart D, Terzi A, Cetiner N, Ellis G, et al. A randomized controlled 1-year study of daily deferiprone plus twice weekly desferrioxamine compared with daily deferiprone monotherapy in patients with thalassemia major. *Haematologica.* 2007;92(12):1599–606.
84. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2007;115(14):1876–84.
85. Aydinok Y, Kattamis A, Cappellini MD, El-Beshlawy A, Origa R, Elalfy M, et al. Effects of deferasirox-deferoxamine on myocardial and liver iron in patients with severe transfusional iron overload. *Blood.* 2015;125(25):3868–77.
86. Lin CH, Chen X, Wu CC, Wu KH, Song TS, Weng TF, et al. Therapeutic mechanism of combined oral chelation therapy to maximize efficacy of iron removal in transfusion-dependent thalassemia major - a pilot study. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(4):265–72.
87. Elalfy MS, Adly AM, Wali Y, Tony S, Samir A, Elhenawy YI. Efficacy and safety of a novel combination of two oral chelators deferasirox/deferiprone over deferoxamine/deferiprone in severely iron overloaded young beta thalassemia major patients. *Eur J Haematol.* 2015;95(5):411–20.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2022)  
am 09.01.2023

#	Suchfrage
1	[mh Thalassemia]
2	*thalass*mi*:ti,ab,kw
3	((mediterranean OR cooley OR erythroblastic) AND an*mia*):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in PubMed am 09.01.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	Thalassemia[mh]
2	thalassemi*[tiab] OR thalassaemi*[tiab]
3	(mediterranean[tiab] OR cooley[tiab] OR erythroblastic[tiab]) AND (anemi*[tiab] OR anaemi*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR

#	Suchfrage
	bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
6	(#5) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in PubMed am 09.01.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung  
Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	Thalassemia[mh]
2	thalassemi*[tiab] OR thalassaemi*[tiab]
3	(mediterranean[tiab] OR cooley[tiab] OR erythroblastic[tiab]) AND (anemi*[tiab] OR anaemi*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 10.01.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- *Alberta Health Service (AHS)*
  
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Dou H, Qin Y, Chen G, Zhao Y.** Effectiveness and safety of deferasirox in thalassemia with iron overload: a meta-analysis. *Acta Haematol* 2019;141(1):32-42.
2. **Shah FT, Porter JB, Sadasivam N, Kaya B, Moon JC, Velangi M, et al.** Guidelines for the monitoring and management of iron overload in patients with haemoglobinopathies and rare anaemias. *Br J Haematol* 2022;196(2):336-350.
3. **Sharma A, Jagannath VA, Puri L.** Hematopoietic stem cell transplantation for people with  $\beta$ -thalassaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(4):Cd008708. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008708.pub5>.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2022-B-339

<b>Verfasser</b>	
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie	
Datum der Erstellung	22. Februar 2023

<b>Indikation</b>
Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist
<b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Der Standard in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten (Pat.) mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie (TDT) besteht aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- allogene Stammzelltransplantation</li> <li>- bei Kontraindikationen oder fehlendem Spender: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Transfusionstherapie mit Eisen-Chelattherapie</li> <li>- medikamentöse Optionen (Luspatercept (zugelassen), Hydroxycarbamid (für die Indikation nicht zugelassen))</li> <li>- Genterapie (derzeit nicht verfügbar).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Fragestellung</u></p> <p>Unter dem hier verwendeten Begriff der transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie (TDT) fassen wir homozygote, gemischt-heterozygote und <math>\beta</math>-anomale Hämoglobinvarianten mit der phänotypischen Expression einer <math>\beta</math>-Thalassämie zusammen.</p> <p><u>Stand des Wissens</u></p> <p><b>Grundlagen</b></p>

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

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

Für die praktische Medizin erfolgt nach wie vor die Klassifizierung in die drei Grundtypen  $\beta$ -Thalassaemia minor (Trägerstatus),  $\beta$ -Thalassaemia intermedia (schwere Thalassämie ohne obligate Transfusionsnotwendigkeit) und  $\beta$ -Thalassaemia major (schwere Thalassämie mit regelmäßiger Transfusionsnotwendigkeit). Da einige Pat. mit einer Thalassaemia intermedia im Laufe ihres Lebens aus verschiedenen Gründen doch eine regelmäßige Transfusionstherapie unterschiedlichen Ausmaßes erhalten, wird in der aktuellen Literatur häufig zwischen Transfusions-abhängiger (*transfusion-dependent thalassaemia* = TDT) und Nicht-Transfusions-abhängiger Thalassämie (*non-transfusion-dependent thalassaemia* = NTD) unterschieden. TDT umfasst dabei sowohl die Thalassaemia major als auch die schwere Thalassaemia intermedia (mit Transfusionstherapie) [3, 6].

### **Allogene Stammzelltransplantation**

Die Transplantation mit hämatopoetischen Stammzellen eines HLA-identischen Familienspenders stellt derzeit in der Regel die Therapie der Wahl bei Pat. mit TDT dar [1, 2, 6, 7, 8]. In erfahrenen Zentren ist auch die Durchführung einer HSZT mit einem HLA-identischen, nicht verwandten Spender eine anerkannte Indikation. Voraussetzung ist eine hochauflösende molekulare Typisierung sowohl für HLA-Klasse-I- als auch für HLA-Klasse-II-Allele [1, 2, 6, 7, 8]. Eine Transplantation von HLA-haploidentischen Spendern ist möglich, wird international im Allgemeinen jedoch wegen der hohen Morbidität und Mortalität als experimentell eingestuft und nicht generell empfohlen. Die Mehrzahl der Pat. wird im Kindesalter transplantiert. Bei erwachsenen Pat. liegen oft schon relevante Organschäden vor, so dass die Komplikationsrate einschließlich der Transplantations-assoziierten Mortalität höher liegt.

### **Symptomatische Therapie**

Die Transfusionstherapie bei Thalassaemia major oder intermedia verfolgt das Ziel der Behebung der Anämie und ihrer Folgen sowie die Unterdrückung der eigenen ineffektiven Erythropoese. Bei Pat.

mit Thalassaemia major beginnt die Transfusionstherapie im Säuglingsalter, bei Pat. mit Thalassaemia intermedia in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf [1, 2].

Indikationen für den Beginn der Transfusionsbehandlung bei Thalassaemia major sind:

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

Ziele der regelmäßigen Transfusionstherapie sind:

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

Empfehlungen für die Transfusionstherapie sind

- Transfusionsintervall 3 Wochen (max. 4 Wochen) mit einer Transfusionsmenge von 12-15 ml/kg KG (Hämatokrit der Erythrozytenkonzentrate 60%) oder
- Transfusionsintervall 2 Wochen mit einer niedrigeren Transfusionsmenge
- wesentlich längere Transfusionsintervalle sind zu vermeiden
- Verwendung möglichst frischer Erythrozytenkonzentrate

Regelhaft ist eine Chelattherapie zur Behandlung der resorptiv bedingten sekundären Eisenüberladung erforderlich.

### **Medikamentöse Therapie**

Eine kritische Langzeitkomplikation von transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassaemia major oder intermedia ist die sekundäre Hämochromatose. Bei diesen Pat. ist regelhaft eine Eisenelimination mittels Chelattherapie erforderlich. Medikamentöse Strategien versuchen, die Transfusionsfrequenz zu reduzieren.

Eine kritische Langzeitkomplikation von transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassaemia major oder intermedia ist die sekundäre Hämochromatose. Bei diesen Pat. ist regelhaft eine Eisenelimination mittels Chelattherapie erforderlich. Medikamentöse Strategien versuchen, die Transfusionsfrequenz zu reduzieren.

Luspatercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das selektiv an Liganden der Transforming Growth Factor beta - (TGF beta)-Superfamilie bindet und dadurch den SMAD2-SMAD3-Signalübertragungsweg hemmt. Diese Hemmung fördert die Differenzierung erythroider Vorläuferzellen und steigert den Hämoglobingehalt im peripheren Blut. Luspatercept wird subkutan in 3-wöchigem Abstand verabreicht. Es ist für die Behandlung der Transfusions-abhängigen  $\beta$ -Thalassämie zugelassen und war deswegen auch Gegenstand eines Verfahrens der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA. In der Zulassungsstudie führte Luspatercept bei etwa zwei Drittel der Pat. zur Reduktion der Transfusionslast um  $\geq 33\%$  [9]. Die Lebensqualität wurde durch Luspatercept nicht signifikant verbessert.

Hydroxycarbamid (Hydroxyurea, Hydroxyharnstoff) ist ein oral verabreichbares Zytostatikum, das zusätzlich die Bildung von HbF und die Erhöhung des Anteils primär HbF produzierender Zellen

induziert. In Studien führte es bei einem signifikanten Anteil von Pat. mit Thalassaemia intermedia zu einem Anstieg des Hämoglobingehaltes [10]. Hydroxycarbamid ist jedoch zur Behandlung der  $\beta$ -Thalassämie nicht zugelassen.

### **Gentherapie**

Eine neue Option für einen Teil der Pat. mit TDT stellte die kausale Behandlung durch additive Gentherapie unter Verwendung selbst-inaktivierender Lentiviren dar [11, 12]. Das erste zugelassene Präparat war Betibeglogene Autotemcel (Zynteglo®). Es wurde zwischenzeitlich vom pharmazeutischen Unternehmer in Deutschland und Europa vom Markt genommen.

Alternativ zum additiven Gentransfer werden derzeit Ansätze in klinischen Studien untersucht, bei denen durch CRISPR/Cas9 oder analoge Verfahren Regulatoren der HbF-Synthese verändert werden, z.B. die Inaktivierung von *BCL11A* [13]. Damit soll eine persistierend hohe HbF-Synthese zur Kompensation des  $\beta$ -Globinketten-Mangels erreicht werden.

Für alle derzeit untersuchten gentherapeutischen Ansätze ist eine Konditionierung der Pat., derzeit Busulfan-basiert, erforderlich.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

*(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Ja, in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit einer Familien- oder einer Fremdspender\*in, siehe oben. Bei Nicht-Verfügbarkeit einer Familienspender\*in spielen neben der Frage der möglichst weitgehenden (10/10) HLA-Identität einerseits Faktoren der Dringlichkeit (Alloimmunisierung, Unverträglichkeit von Medikamenten zur Chelattherapie), andererseits zusätzliche Risikofaktoren (Alter, Ausmaß und Folgen der sekundären Hämochromatose) eine Rolle.

### **Referenzliste:**

1. Cario H et al.: Beta Thalassämie, Onkopedia Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Mai 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@guideline/html/index.html>
2. AWMF S1-Leitlinie: Thalassämien. AWMF online. Januar 2023; <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/025-017>
3. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. Lancet 399: 2310-2324, 2022. DOI: [10.1016/s0140-6736\(22\)00536-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00536-0)
4. Cario H. Diagnostik und Therapie der alpha- und beta-Thalassämien. Dtsch Med Wochenschr. 147(19):1250-8, 2022. DOI: [10.1055/a-1767-8379](https://doi.org/10.1055/a-1767-8379)
5. Kohne E, Kleihauer E: Hämoglobinopathien - eine Langzeitstudie über vier Jahrzehnte. Dtsch Arztebl Int 107:65-71, 2010. DOI:[10.3238/arztebl.2010.0065](https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0065)

6. Farmakis D, Porter J, Taher A, et al. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. *Hemasphere* 6(8):e732, 2022. DOI: [10.1097/HS9.0000000000000732](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000732).
7. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U et al.: Hemopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia: A Report From the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. *Bone Marrow Transplant* 51:536-541, 2016. DOI: [10.1038/bmt.2015.293](https://doi.org/10.1038/bmt.2015.293)
8. King A, Shenoy S: Evidence-based focused review of the status of hematopoietic stem cell transplantation as treatment of sickle cell disease and thalassemia. *Blood* 123:3089-3094, 2014. DOI: [10.1182/blood-2013-01-435776](https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-435776)
9. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT et al.: A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. *N Engl J Med* 382:1219-1231, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1910182](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910182)
10. Karimi M: Hydroxyurea in the management of thalassemia intermedia. *Hemoglobin* 33 Suppl 1:S177-182, 2009. PMID:20001623
11. Kunz JB, Kulozik AE. Gene Therapy of the Hemoglobinopathies. *HemaSphere* 2020; 4: e479. DOI: [10.1097/hs9.0000000000000479](https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000479)
12. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, et al.: Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. *N Engl J Med* 378:1479-1493, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1705342
13. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and  $\beta$ -Thalassemia. *N Engl J Med* 2021; 384: 252-260. DOI: [10.1056/NEJMoa2031054](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031054)