

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Luspatercept (Reblozyl®)*

Celgene GmbH

### **Modul 3 A**

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

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

Stand: 27.07.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	38
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	45
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	50
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	51
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	53
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	58
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	58
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	71
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	73
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	76
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	78
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	79
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	79
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	84
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	85
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	87
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	92
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	92
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	93
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	94
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	95

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Einfluss des Genotyps auf den Phänotyp der Beta-Thalassämie .....	16
Tabelle 3-2: Manifestationen der Beta-Thalassämie .....	19
Tabelle 3-3: Ein-Jahres-Prävalenz erwachsener Patienten mit Beta-Thalassämie in Deutschland im Jahr 2018 .....	41
Tabelle 3-4: Inzidenz erwachsener Patienten mit Beta-Thalassämie in Deutschland im Jahr 2018 .....	42
Tabelle 3-5: Hochrechnung der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz der Erwachsenen mit Beta-Thalassämie in Deutschland im Jahr 2018.....	43
Tabelle 3-6: Vorausberechnung der Inzidenz und Prävalenz von erwachsenen Patienten mit Beta-Thalassämie in Deutschland.....	44
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	45
Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation – Schritt A.....	47
Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation – Schritt B .....	49
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	50
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	59
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	60
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	61
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Arzneimittelkosten.....	66
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	69
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	70
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	70
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	72
Tabelle 3-20: Dosisreduktionen für Luspatercept bei Beta-Thalassämie .....	80
Tabelle 3-21: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR.....	88
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	94

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Aufteilung der hämolytischen Anämien nach ICD-10 .....	13
Abbildung 3-2: Pathophysiologische, symptomatische und therapieassoziierte Zusammenhänge bei Beta-Thalassämie .....	14
Abbildung 3-3: Therapiealgorithmus bei Beta-Thalassämie .....	23
Abbildung 3-4: Vorgehen / zeitlicher Aufwand bei der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten .....	30
Abbildung 3-5: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation .....	46

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AVP	Apothekenverkaufspreis
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DSF	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	European Public Assessment Report
EPO	Erythropoetin
ERA	Erythrozyten-Reifungs-Aktivator
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Hb	Hämoglobin
HbA	Adultes Hämoglobin
HbE	Hämoglobin E
HbF	Fetales Hämoglobin
HbS	Hämoglobin S
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLA	Histokompatibilitätsantigen ( <i>human leucocyte antigen</i> )
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10</i>
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Max	Maximal
Min	Minimal
MRT	Magnetresonanztomographie
MwSt.	Mehrwertsteuer
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk-Management-Plan
SD	Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )
SGB	Sozialgesetzbuch
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>
TRALI	Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz
TTE	Thromboembolische Ereignisse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

### **3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Luspatercept ist zugelassen zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist [1, 2]. Hierbei handelt es sich um eine Zulassung zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Der Status als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wurde Luspatercept am 22. August 2014 durch die europäische Kommission zugesprochen und im Rahmen des Zulassungsprozesses bestätigt [3-6].

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen somit bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden, sodass auch keine zVT für das vorliegenden Anwendungsgebiet benannt wird.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss hat am 09.05.2019 stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-053) [7].

Als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens erfolgt die Nutzenbewertung anhand der zulassungsbegründenden Studie, d. h. gegenüber dem in der Zulassungsstudie BELIEVE gewählten Komparator. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Das Anwendungsgebiet von Luspatercept wurde der Produktinformation von Reblozyl® mit Stand vom XX.XX.2020 entnommen. Weitere Informationen entstammen der Website der Europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency, EMA*) unter [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Celgene (2020): Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2020 [Zugriff: 09.07.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2020): Reblozyl: EPAR - Product information. [Zugriff: 09.07.2020]. URL: [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).
3. European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) (2014): Public summary of opinion on orphan designation - Recombinant fusion protein consisting of a modified form of the extracellular domain of human activin receptor IIB linked to the human IgG1 Fc domain for the treatment of beta thalassaemia intermedia and major. [Zugriff: 07.12.2018]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/14/1300-public-summary-opinion-orphan-designation-recombinant-fusion-protein-consisting-modified-form\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/14/1300-public-summary-opinion-orphan-designation-recombinant-fusion-protein-consisting-modified-form_en.pdf).
4. European Commission (2018): Commission Implementing Decision of 27.9.2018 concerning the transfer of the designation of "Recombinant fusion protein consisting of a modified form of the extracellular domain of human activin receptor IIB linked to the human IgG1 Fc domain" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council.
5. European Medicines Agency (EMA) (2020): Assessment report Reblozyl. International non-proprietary name: luspatercept. Procedure No. EMEA/H/C/004444/0000. [Zugriff: 09.07.2020]. 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).
6. European Medicines Agency (EMA) (2020): Orphan Maintenance Assessment Report Reblozyl (luspatercept). [Zugriff: 09.07.2020]. 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).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-053 Luspatercept zur Behandlung der  $\beta$ -Thalassämie-assoziierten Anämie.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

#### **Definition**

Die Beta-Thalassämie ist eine erblich bedingte, hämatologische Erkrankung. Sie ist den Hämoglobinopathien, d. h. Erkrankungen, die durch Störungen der Produktion des roten Blutfarbstoffs in den Erythrozyten (Hämoglobin) verursacht werden, zuzuordnen. Aufgrund vererbter Mutationen im Beta-Globin-Gen kommt es bei der Beta-Thalassämie zu einer reduzierten oder fehlenden Beta-Globin-Synthese, einem wichtigen Bestandteil des erwachsenen Hämoglobins (Hb). In Folge ist sowohl die Bildung von Hb als auch die Entwicklung der Erythrozyten gestört (ineffektive Erythropoese), welche sich bei schwer betroffenen Beta-Thalassämie-Patienten in einer chronischen Anämie manifestiert, die daher auch als Kernmerkmal der Erkrankung angesehen werden kann.

Die Anämie steht im Zentrum diverser klinischer Folgekomplikationen (z. B. eine überschießende Hämatopoese mit Markraumerweiterung, extramedulläre Blutbildung und Organomegalie, gestörter Eisenstoffwechsel, Entwicklungsstörungen) und macht die Therapie mit Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionen lebensnotwendig (transfusionsabhängige Beta-Thalassämie). Eine adäquate, dauerhafte Transfusionstherapie überführt die Erkrankung zwar in einen chronischen Zustand, jedoch geht sie im Verlauf mit teils schwerwiegenden Komplikationen einher, insbesondere der sekundären Eisenüberladung, die trotz Eisenchelattherapie oftmals nur unzureichend kontrolliert werden kann und maßgeblich zur Morbidität und Mortalität beiträgt [1-3].

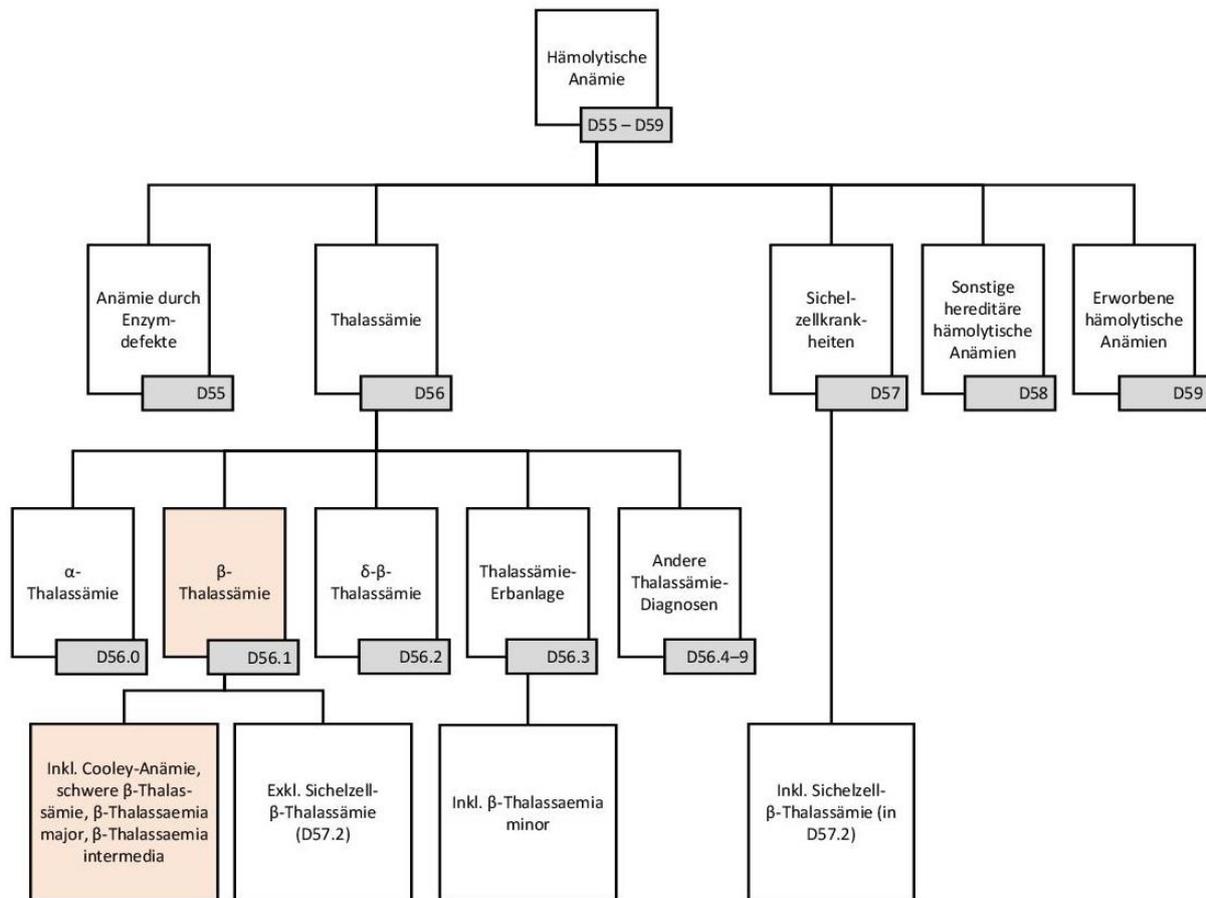
## Grundformen der Hämoglobinopathien

Die Hämoglobin-Krankheiten werden hinsichtlich der Art des Globinketten-Defekts in zwei große Hauptgruppen unterteilt:

- Anomale Hämoglobine (Hb-Strukturvarianten; Hämoglobinopathien im engen Sinne) beruhen auf einem *qualitativen Defekt der Globinketten-Produktion*, d. h. es entstehen strukturelle Hb-Varianten. Prominente Vertreter sind die Sichelzellkrankheiten (Hämoglobin S; HbS).
- **Thalassämie-Syndrome** beruhen auf einem *quantitativen Defekt der Globinketten-Produktion*, d. h. einer reduzierten oder fehlenden Globinketten-Synthese. In Abhängigkeit der Globinkette deren Synthese betroffen ist, wird zwischen der Alpha-, Beta-, Gamma-, Delta-, Delta-Beta- oder Epsilon-Gamma-Delta-Beta-Thalassämie unterschieden. Klinisch bedeutend sind weltweit vor allem die Alpha- und Beta-Thalassämie, bei denen die Synthese des normalen erwachsenen Hb (adultes Hb; HbA<sub>1</sub>) gestört ist. Der Erbgang ist in der Regel autosomal rezessiv. In Deutschland und Mitteleuropa sind vor allem die Beta-Thalassämien von klinischer Relevanz, welche vom vorliegenden Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst sind.

Zwischen den Grundformen der Hämoglobinopathien gibt es zahlreiche Mischformen, die ein breites Spektrum klinischer Erscheinungsbilder hervorrufen können. Die klinische und therapeutische Zuordnung zu den Grundformen erfolgt in Abhängigkeit des vorliegenden Phänotyps (vgl. Ursachen / Risikofaktoren auf S. 15 f.).

Abbildung 3-1 zeigt die Aufteilung der hämolytischen Anämien, zu denen auch die Hämoglobinopathien zählen, nach der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* Version 10 (ICD-10). Für die Bewertung im Anwendungsgebiet relevante Indikationen/Diagnosen sind in orangener Farbe hinterlegt. Diese umfassen im Speziellen schwere Formen der Beta-Thalassämie, welche in der klinischen Praxis eine intensive Behandlung notwendig machen (transfusionsabhängige Beta-Thalassämie, vgl. auch Klinisches Bild / natürlicher Verlauf auf S. 18 f.). Vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst sind entsprechend klinisch leichte Formen der Beta-Thalassämie, die keine oder nur eine unregelmäßige Behandlung benötigen (nicht transfusionsabhängige Beta-Thalassämie) sowie andere Thalassämien oder Hämoglobinopathien.



ICD-10 = *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10*

Abbildung 3-1: Aufteilung der hämolytischen Anämien nach ICD-10

## Pathogenese und Krankheitsursache der Beta-Thalassämie

### Pathogenese

Aufgrund vererbter Mutationen im Beta-Globin-Gen kommt es bei der Beta-Thalassämie zu einer reduzierten oder fehlenden Beta-Globin-Synthese [2, 4]. Diese hat Störungen in der Bildung von Hämoglobin zur Folge. Hämoglobin ist ein wichtiger Bestandteil von roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und für den Sauerstofftransport aus der Lunge in die verschiedenen Organe verantwortlich. Bei Erwachsenen sind 97 – 98 % des Hämoglobins aus je zwei Alpha- und Beta-Globin-Ketten zusammengesetzt (HbA<sub>1</sub>; α<sub>2</sub>β<sub>2</sub>). Die Produktion von Hämoglobin erfolgt während der späten Phase der Erythropoese. Für die physiologisch korrekte Funktion des Hämoglobins und zur Verhinderung überschüssiger, freier Globinketten ist hierbei die strikte Einhaltung eines Gleichgewichts zwischen der Alpha- und Beta-Globin-Synthese von entscheidender Bedeutung [2, 5].

Bei Patienten mit Beta-Thalassämie kommt es durch die gestörte Produktion von Beta-Globin zu einem Ungleichgewicht der Globinketten und einem Überschuss an Alpha-Globin [2, 4, 5]. Der unmittelbare Effekt des Ungleichgewichts in der Globinketten-Synthese ist einerseits eine verminderte Produktion von HbA<sub>1</sub>. Andererseits kommt es zur Ablagerung der überschüssigen

Alpha-Globin-Ketten als sogenannte Hämichrome in den erythroiden Vorläuferzellen, welche wiederum zur Schädigung der heranreifenden erythroiden Zellen bis hin zum vorzeitigen Zelltod führt [2, 4, 6, 7]. In letzter Konsequenz kommt es je nach Einschränkungsggrad der Beta-Globin-Synthese zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Störung in der Bildung neuer Erythrozyten. Der Grunderkrankung der Beta-Thalassämie liegt eine **ineffektive Erythropoese** infolge eines **Erythrozyten-Reifungs-Defekts** zugrunde. Verschärft wird der Erythrozyten-Reifungs-Defekt durch die gleichzeitige aberrante Überexpression von bestimmten Liganden der *Transforming-Growth-Factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ )-Superfamilie, die die späte Phase der Erythropoese (Ausreifungsphase) über den Smad2/3-Signalweg inhibieren [8, 9]. Je nach Schweregrad der ineffektiven Erythropoese entwickeln betroffene Patienten eine unterschiedlich stark ausgeprägte chronische Anämie (vgl. Klinisches Bild / natürlicher Verlauf der Beta-Thalassämie auf S. 18 f).

Der resultierenden Mangelversorgung mit Sauerstoff begegnet der Organismus mit einer erhöhten Produktion von Erythropoetin (EPO) mit dem Ziel, die Anzahl an Erythrozyten im Körper zu steigern. EPO stimuliert die Proliferation von erythroiden Vorläuferzellen in der frühen Phase der Erythropoese (Proliferationsphase), nicht jedoch die Ausdifferenzierung zu reifen, funktionstüchtigen Erythrozyten, sodass der Erythrozyten-Reifungs-Defekt dadurch nicht überwunden werden kann [2, 10]. Als Folge kommt es zu einer zunehmenden Ansammlung erythroider Vorläuferzellen im Knochenmark (erythroide Hyperplasie) und dadurch zur Ausdehnung des Knochenmarkraums. Zum anderen ist auch die extramedulläre Hämatopoese gesteigert, d.h. die Produktion von Erythrozyten außerhalb des Knochenmarks, z. B. in Milz und Leber (siehe auch Abbildung 3-2) [2, 4, 6, 11]. Eine Organomegalie ist die Folge.

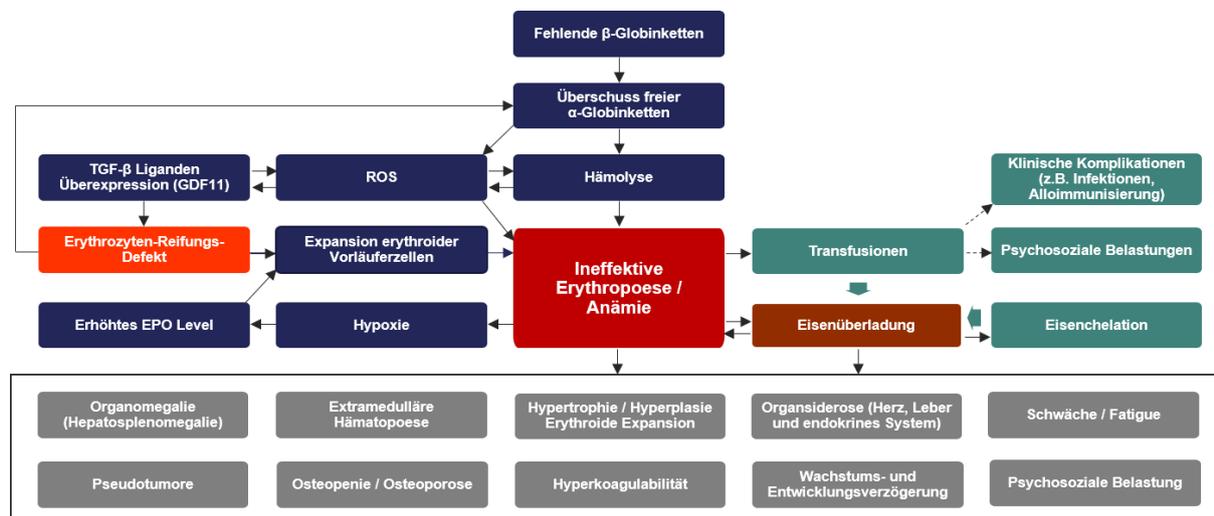


Abbildung 3-2: Pathophysiologische, symptomatische und therapieassoziierte Zusammenhänge bei Beta-Thalassämie

Die ineffektive Erythropoese ist des Weiteren mit einer erhöhten Eisenaufnahme und somit mit der Entstehung einer Eisenüberladung verbunden. Als Folge der chronischen Anämie und der ineffektiven Erythropoese ist die Produktion von Hepcidin vermindert, einem Hormon, das die Aufnahme von Eisen im Dünndarm reguliert [2, 4, 11]. Die verminderte Hepcidin-Produktion hat zur Folge, dass die Eisenaufnahme im Dünndarm nur unzureichend inhibiert wird. Das auf diese Weise zusätzlich aufgenommen Eisen kann durch die ineffektive Hämatopoese nicht ausreichend verwertet werden und sammelt sich im Körper an (primäre Hämosiderose). In Folge kommt es zur toxischen Ablagerung von Eisen in einzelnen Organen, ein Effekt, der bei transfusionsabhängigen Patienten noch durch die Aufnahme weiteren Eisens über die verabreichten EK verstärkt wird (sekundäre Hämosiderose). Gleichzeitig verstärkt die Eisenüberladung wiederum die ineffektive Erythropoese und verschärft somit die Anämie [4].

Insgesamt bestimmen der angeborene chronische Beta-Globin-Mangel und die Überexpression bestimmter Liganden der TGF- $\beta$ -Superfamilie den Schweregrad der ineffektiven Erythropoese infolge des Erythrozyten-Reifungs-Defekts und damit den Schweregrad der chronischen Anämie (siehe Abbildung 3-2). Die Anämie ist das Kernmerkmal der Beta-Thalassämie. Sie steht im Zentrum diverser klinischer Folgekomplikationen und der Entstehung einer Multiorgankrankheit. Aufgrund der genetischen Ursache begleitet die Erkrankung betroffene Patienten ihr Leben lang [1-3].

### ***Ursachen / Risikofaktoren***

Die Beta-Thalassämie ist eine erblich bedingte, hämatologische Erkrankung mit reduzierter oder fehlender Beta-Globin-Synthese. Die Ursache liegt in vererbten Mutationen des Beta-Globin-Gens auf Chromosom 11 [2, 3]. In Abhängigkeit der genetischen Varianten lassen sich unterschiedliche Genotypen und damit einhergehend auch unterschiedliche Phänotypen definieren.

Insgesamt wurden bisher mehr als 260 verschiedene genetische Varianten des Beta-Globin-Gens identifiziert, bei der Mehrzahl dieser Varianten handelt es sich um Punktmutationen [4, 12]. Man unterscheidet bei den zu einer Beta-Thalassämie führenden Mutationen  $\beta^{++}$ - (Restaktivität Beta-Globin-Gens  $\geq 10\%$ ),  $\beta^{+}$ - (Restaktivität Beta-Globin-Gen  $< 10\%$ , bei häufigen  $\beta^{+}$ -Mutationen  $< 5\%$ ) und  $\beta^0$ -Mutationen (inaktives Beta-Globin-Gen). Die Vererbung der Beta-Thalassämie-Mutationen erfolgt in aller Regel autosomal-rezessiv; dominante Mutationen des Beta-Globin-Gens sind äußerst selten [7, 12].

Bezüglich des Erbstatus unterscheidet man im Rahmen der Beta-Thalassämie zwischen heterozygoten, homozygoten und gemischt-heterozygoten Personen (siehe Tabelle 3-1). Unter Gemischt-Heterozygotie (mitunter auch als Compound-Heterozygotie bezeichnet) versteht man im Allgemeinen, dass Individuen zwei Allele eines Gens besitzen, die an unterschiedlichen Stellen mutiert sind. Im speziellen Kontext der Beta-Thalassämie werden als gemischt-heterozygote Patienten einerseits diejenigen aufgefasst, die auf jedem der beiden Allele des Beta-Globin-Gens eine andere thalassämische Mutation mit der für sie jeweils typischen Restaktivität tragen ( $\beta^{++}$ ,  $\beta^{+}$  oder  $\beta^0$ ), andererseits aber auch Patienten, die neben der

Beta-Thalassämie-Mutation eine strukturelle Beta-Globin-Variante besitzen (z. B. Hämoglobin E (HbE)). Häufiger Modifikator der Krankheitsschwere ist das gleichzeitige Auftreten von Deletionen oder Mutationen eines oder mehrerer Alpha-Globin-Gene zusammen mit Mutationen des Beta-Globin-Gens, welche den Beta-Thalassämie-Phänotyp abmildern [4, 13]. Bei Vorliegen eines gemischt heterozygoten Genotyps mit sowohl einer thalassämischen Mutation ( $\beta^{++}$ ,  $\beta^+$  oder  $\beta^0$ ) als auch einer anomalen Beta-Globin-Strukturvariante (z. B. HbE, HbS) ist die phänotypische Ausprägung für die Zuordnung zur jeweiligen Grundform der Hämoglobinopathien ausschlaggebend (anomale Beta-Globin-Strukturvariante mit oder ohne Beta-Thalassämie-Phänotyp) [3, 14].

Tabelle 3-1: Einfluss des Genotyps auf den Phänotyp der Beta-Thalassämie

Genotyp	Erbstatus	Diagnose / Erscheinungsform	Leitsymptome
$\beta / \beta$	Normales Beta-Globin	Normalbefund	keine
$\beta / \beta^{++}$ $\beta / \beta^+$ $\beta / \beta^0$	Heterozygote (Trägerstatus)	<i>Beta-Thalassaemia minor</i>	Milde, i. d. R. asymptomatische Anämie
$\beta^+ / \beta^+$ $\beta^0 / \beta^0$ + genetische Faktoren, die zu einer Abmilderung der <i>Thalassaemia major</i> führen $\beta^+ / \beta^{++}$ $\beta^+ / \beta^0$	Milde Homozygote  Gemischt-heterozygote	<i>Beta-Thalassaemia intermedia</i>	<b>Schwere Thalassämie</b> mit variablem Transfusionsbedarf
$\beta^+ / \beta^+$ $\beta^0 / \beta^0$ $\beta^+ / \beta^0$	Homozygote  Gemischt-heterozygote	<i>Beta-Thalassaemia major</i>	<b>Schwere Thalassämie</b> mit regelmäßigem Transfusionsbedarf
HbA / HbE (HbAE)	HbE-Heterozygote	Entspricht <i>Beta-Thalassaemia minor</i>	Leichte hypochrome Anämie
HbE / $\beta^+$	HbE/ $\beta^+$ -Thalassämie	HbE/ $\beta^+$ -Thalassämie entspricht <i>Beta-Thalassaemia intermedia</i>	Variable, intermediäre, hypochrome Anämie
HbE / $\beta^0$	HbE/ $\beta^0$ -Thalassämie	HbE/ $\beta^0$ -Thalassämie entspricht <i>Beta-Thalassaemia major</i>	<b>Schwere Thalassämie</b> mit regelmäßigem Transfusionsbedarf
<p><b>fett</b> = schwere Formen der Beta-Thalassämie, die vom Anwendungsgebiet von Luspatercept prinzipiell umfasst sind            DGHO = Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie; GPOH = Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; HbA = Adultes Hämoglobin; HbE = Hämoglobin E</p> <p>Quelle: Modifiziert nach Kohne (2011) [14]</p>			

In Abhängigkeit vom Genotyp und der Restaktivität der Beta-Globin-Genexpression können sich drei klinische Erscheinungsformen manifestieren: *Beta-Thalassaemia major* (Cooley-Anämie), *Beta-Thalassaemia intermedia* und *Beta-Thalassaemia minor* [1-3, 13, 14].

Heterozygote Merkmalsträger haben i. d. R. eine *Beta-Thalassaemia minor*, d. h. die mildeste Ausprägung der Beta-Thalassämie (zu den Verlaufsformen der Beta-Thalassämie vgl. Klinisches Bild / natürlicher Verlauf auf S. 18 f). Im Gegensatz dazu führen schwere homozygote oder gemischt-heterozygote Mutationen fast immer zur schwersten Form der Beta-Thalassämie, der *Beta-Thalassaemia major*. Milde homozygote oder gemischt-heterozygote Mutationen, gegebenenfalls mit zusätzlichen genetischen Einflussfaktoren, die zu einer Abmilderung der für die *Beta-Thalassaemia major* typischen Symptome führen, resultieren i. d. R. in einer *Beta-Thalassaemia intermedia*.

#### *Anomale Beta-Globin-Strukturvarianten mit Beta-Thalassämie-Phänotyp*

Beta-Thalassämie-Mutationen können gleichzeitig mit weiteren Mutationen auftreten, die zu strukturellen Varianten der Beta-Globin-Ketten führen. Die größte klinische Bedeutung hat hierbei der gemischt-heterozygote Genotyp mit der Variante HbE [1-3, 13, 14].

Bei Patienten mit HbE führt eine Punktmutation in Codon 26 des Beta-Globin-Gens durch alternatives Spleißen<sup>1</sup> zur Bildung einer instabilen strukturellen Variante des Beta-Globins und einer insgesamt reduzierten Hämoglobinproduktion [2, 3]. Die Kombination von HbE und einer Beta-Thalassämie ist häufig und entspricht je nach Auswirkung der Beta-Thalassämie-Mutationen phänotypisch der *Beta-Thalassaemia intermedia* (HbE /  $\beta^+$ ) oder *major* (HbE /  $\beta^0$ ). Die Hb-Strukturvariante HbE kommt vorwiegend in Südostasien vor. Infolgedessen ist auch die HbE/Beta-Thalassämie vor allem in Asien verbreitet [1-3, 13, 14].

#### *Anomale Beta-Globin-Strukturvarianten ohne Beta-Thalassämie-Phänotyp – Sichelzellkrankheiten*

Das klinische Erscheinungsbild bei gleichzeitigem Auftreten von Beta-Thalassämie- und HbS-Allelen des Beta-Globin-Gens (HbS/Beta-Thal) entspricht einer Sichelzellkrankheit, nicht einer Beta-Thalassämie [15]. Die anomale Hb-Variante HbS führt pathogenetisch zu einer erhöhten Aggregationsneigung des Hämoglobins und nachfolgend zur Sichelzellbildung der Erythrozyten. Das Krankheitsbild der Sichelzellkrankheit wird von hämolytischen Krisen und Gefäßverschlüssen, die in fast allen Organen Infarkte mit Gewebsuntergang zur Folge haben, bestimmt [14, 16]. Da nicht die Anämie im Vordergrund steht, sollte auch auf die früher übliche Bezeichnung Sichelzellanämie verzichtet werden [17].

---

<sup>1</sup> Alternatives Spleißen beschreibt den Vorgang der Produktion unterschiedlicher mRNA-Moleküle und damit unterschiedlicher Proteine aus der gleichen DNA-Sequenz eines Gens.

Anders als bei den Beta-Thalassämie-Syndromen benötigen Patienten mit gemischt-heterozygoter Sichelzellkrankheit (HbS/Beta-Thal) selten Bluttransfusionen (nur im Rahmen einer Akutbehandlung) und leiden meist nicht an einer Eisenüberladung. Aus den genannten Gründen wird die Sichelzellkrankheit bei HbS/Beta-Thal in der ICD-10, wie in Abbildung 3-1 dargestellt, nicht als Untergruppe der Thalassämien (D56), sondern als Untergruppe der Sichelzellkrankheiten (D57) geführt. Die Therapieempfehlungen für eine Sichelzellkrankheit mit gemischter Heterozygotie HbS/Beta-Thal entsprechen denen für die Sichelzellkrankheit [16-18].

### **Klinisches Bild / natürlicher Verlauf der Beta-Thalassämie**

Das pathophysiologische Kernmerkmal schwerer Beta-Thalassämie-Syndrome ist eine ineffektive Erythropoese, die zu einer schweren, chronischen Anämie führt. Bei einer Anämie ist die Anzahl der Erythrozyten und/oder deren Sauerstoff-transportierende Funktion vermindert [19]. Das Ausmaß der Anämie lässt sich anhand des Laborparameters Hämoglobin (Hb) beurteilen. Je niedriger der Hb-Wert, desto stärker treten die Symptome einer Anämie auf und desto schlechter ist die Lebensqualität der Patienten. Eine Erhöhung des Hb-Werts geht entsprechend mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher [20].

Insbesondere die Belastungsintoleranzen der Anämie führen zu einer Einschränkung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit. Die Kraft zur Durchführung ganz alltäglicher Aufgaben fehlt, sodass Patienten mitunter auf die Unterstützung von Familienangehörigen oder Pflegern angewiesen sind. Darüber hinaus kann das fehlende Verständnis in der Gesellschaft, wie beeinträchtigend eine Anämie für den Patienten ist, eine weitere Belastung sein [20-22].

Weitere Folgen der ineffektiven Erythropoese sind eine überschießende, ineffektive Hämatopoese mit Markraumerweiterung sowie extramedullärer Blutbildung und Dysregulation des Eisenhaushalts. Insgesamt kann sich aus den Folgen der chronischen Anämie eine komplexe Erkrankung entwickeln, bei der verschiedenste Organe in ihrer Funktion beeinträchtigt sind. Um einen frühzeitigen Tod zu verhindern und eine weitestgehend normale Entwicklung im Kindesalter sicherzustellen, sind Patienten mit schwerer Beta-Thalassämie auf EK-Transfusionen angewiesen. Diese dauerhafte Therapie überführt die Erkrankung zwar in einen chronischen Zustand, jedoch geht sie im Verlauf mit teils schwerwiegenden Komplikationen einher, insbesondere der sekundären Eisenüberladung, die trotz Eisenchelattherapie oftmals nur unzureichend kontrolliert werden kann und maßgeblich zur Morbidität und Mortalität beiträgt. (vgl. Tabelle 3-2 und Klassifikation der Beta-Thalassämie auf S. 19 f.).

Tabelle 3-2: Manifestationen der Beta-Thalassämie

Manifestationen der Grunderkrankung	Folgeerkrankungen (insbesondere aufgrund einer sekundären Häm siderose)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organomegalie (Leber- und Milzvergrößerung, Hypersplenismus)</li> <li>• Skelettveränderungen</li> <li>• Extramedulläre Blutbildungsherde (z. B. paravertebral mit Kompressionssymptomen)</li> <li>• Thrombosen/Embolien</li> <li>• Cholezystolithiasis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiomyopathie (Herzinsuffizienz, Arrhythmien)</li> <li>• Hepatopathie, Fibrose, Zirrhose, hepatozelluläres Karzinom</li> <li>• Endokrine Erkrankungen</li> <li>• Hypogonadotroper Hypogonadismus</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Primäre Hypothyreose</li> <li>• Hypoparathyreoidismus</li> <li>• Hypokortizismus</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Knochenerkrankung (Osteopenie-/Osteoporose-Syndrom)</li> <li>• Wachstumsstörungen</li> </ul>	
in Anlehnung an Tabelle 2 der DGHO-Leitlinie Beta-Thalassämie (2019) [3]	

### Klassifikation der Beta-Thalassämie

Der Schweregrad der ineffektiven Erythropoese und damit der Anämie bei Patienten mit Beta-Thalassämie hängt primär vom Genotyp und der Restaktivität der Beta-Globin-Genexpression ab. Es lassen sich die drei Verlaufsformen *Beta-Thalassaemia minor*, *Beta-Thalassaemia intermedia* und *Beta-Thalassaemia major* unterscheiden. Daneben spielt in der klinischen Praxis die Kategorisierung in transfusionsabhängige und nicht transfusionsabhängige Beta-Thalassämien eine bedeutende Rolle.

### Verlaufsformen der Beta-Thalassämie

#### *Beta-Thalassaemia minor (Trägerstatus)*

Patienten mit *Beta-Thalassaemia minor* sind in aller Regel klinisch unauffällig [1, 3]. Mitunter können Symptome einer leichten Anämie auftreten, häufig liegen dann jedoch zusätzliche Ursachen wie z. B. ein Eisenmangel vor [1, 3].

#### *Beta-Thalassaemia intermedia*

Die *Beta-Thalassaemia intermedia* umfasst ein vergleichsweise breites Spektrum aus möglichen Krankheitsverläufen, deren Schweregrad vom funktionellen Ausmaß des Beta-Globin-Gendefekts sowie ggf. weiterer modifizierender Faktoren abhängt [3].

Patienten mit mildereren Verläufen der *Beta-Thalassaemia intermedia* können asymptomatisch sein und müssen lediglich hinsichtlich des Auftretens erster Symptome (u. a. Wachstums- und Gedeihstörung, Anämiesymptome, Knochenveränderungen) eng überwacht werden. Bei Patienten mit dieser Verlaufsform treten Symptome meist erst im Erwachsenenalter auf, eine Behandlung mit Transfusionen ist selten und wenn nur unregelmäßig notwendig.

Bei Patienten mit schweren Verläufen der *Beta-Thalassaemia intermedia* können erste Symptome hingegen bereits im Alter von zwei bis sechs Jahren auftreten [1, 3]. Die auftretende Symptomatik ähnelt der von Patienten mit *Beta-Thalassaemia major* (siehe nächster Abschnitt) und die betroffenen Patienten sind im weiteren Verlauf meist lebenslang transfusionsabhängig [3].

Typische Komplikationen der *Beta-Thalassaemia intermedia* sind u. a. tumoröse Massen infolge einer massiven hyperplastischen Erythropoese, thromboembolische Komplikationen, pulmonale Hypertension sowie eine resorptiv bedingte Eisenüberladung, die unbehandelt zu Siderose-bedingten Organschäden führt. Infolge der Ausbildung paraspinal liegender extramedullärer Blutbildungsherde kann es zudem zu neurologischen Symptomen kommen.

#### *Beta-Thalassaemia major (Cooley-Anämie)*

Die *Beta-Thalassaemia major* ist die schwerste Verlaufsform der Beta-Thalassämie. Im Zentrum der vielseitigen klinischen Komplikationen steht die hochgradig ineffektive Erythropoese infolge eines Erythrozyten-Reifungs-Defekts. Erste Symptome wie Blässe, Gelbsucht, Gedeihstörungen und Hepatosplenomegalie treten meist bis zum zweiten Lebensjahr auf [1, 6, 7]. Werden Patienten mit *Beta-Thalassaemia major* nicht oder nicht ausreichend behandelt, kommt es zu häufigen Infektionen, Wachstums- und Entwicklungsverzögerung und zu Skelettveränderungen, die sich z. B. in der charakteristischen *Facies thalassaemica* (hohe Stirn, Verbreiterung der Diploe, Oberkiefer und Jochbein hervorstehend) zeigen [1, 3].

Zur Vermeidung dieser schwerwiegenden Folgen sind Patienten mit *Beta-Thalassaemia major* über ihre vollständige Lebenszeit auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen (vgl. Abbildung 3-2) [1-3]. Ohne Transfusionen versterben Betroffene in der frühen Kindheit [6]. In Industrieländern hat die Verfügbarkeit regelmäßiger EK-Transfusion dazu geführt, dass das zuvor beschriebene Vollbild der Erkrankung nahezu nicht mehr gesehen wird. Bei bestmöglicher supportiver Therapie wird die sonst lebensbedrohliche Erkrankung in eine chronische überführt, die mittlere Lebenserwartung wird auf 50 – 60 Jahre geschätzt [14].

#### ***Klinische Einteilung der Beta-Thalassämie***

Neben dem Schweregrad der Grunderkrankung (*minor*, *major* und *intermedia*) hat die Notwendigkeit einer Transfusionstherapie maßgeblichen Einfluss auf den Verlauf, die Krankheitslast und die Prognose von Patienten mit Beta-Thalassämie. Um diesem Einfluss gerecht zu werden, hat sich eine klinische Klassifikation in transfusionsabhängige und nicht transfusionsabhängige Patienten etabliert.

### *Nicht transfusionsabhängige Beta-Thalassämie*

Patienten mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie benötigen EK-Transfusionen entweder gar nicht oder höchstens gelegentlich und in unregelmäßigen Abständen. Zu dieser klinischen Klassifikation werden Patienten mit *Beta-Thalassaemia minor* (darunter auch milde HbE/Beta-Thalassämie) und milder *Beta-Thalassaemia intermedia* und HbE/Beta-Thalassämie (HbE /  $\beta^+$  oder HbE /  $\beta^{++}$ ) mit nur gelegentlichem Transfusionsbedarf gezählt [1-3, 13].

### *Transfusionsabhängige Beta-Thalassämie*

Unter transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie versteht man in diesem Zusammenhang Patienten, die regelmäßig und lebenslang auf die Transfusion mit EK angewiesen sind. Ohne adäquate Transfusionstherapie würden sie bereits im Kindesalter infolge der ineffektiven Erythropoese und den damit verbundenen multiplen Organschäden sterben. Durch die Transfusionstherapie wird eine weitestgehend normale Entwicklung im Kindesalter ermöglicht und die Erkrankung in einen chronischen Zustand überführt [2]. Zu den transfusionsabhängigen Formen zählen hierbei die *Beta-Thalassaemia major* sowie schwerere Ausprägungen der *Beta-Thalassaemia intermedia* und HbE/Beta-Thalassämie [1-3, 13]. Das vorliegende Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst genau diese Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist.

Patienten mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie sind durch eine ausgeprägte ineffektive Erythropoese gekennzeichnet, die sich insbesondere in niedrigen Hb-Werten und der damit verbundenen, für den Patienten direkt spürbaren, symptomatischen Anämie widerspiegelt [1-3]. Durch die Transfusionstherapie kann der Erythrozyten-Mangel zeitweise kompensiert, der Hb-Wert angehoben und die ineffektive Erythropoese unterdrückt werden, sodass die zuvor akut tödlich verlaufende Erkrankung nun vielmehr einer chronischen Erkrankung entspricht. Da der Effekt einer EK-Transfusion jedoch immer nur transient ist und nicht den zugrundeliegenden Defekt korrigiert, sind die Patienten auf eine kontinuierliche, lebenslange Transfusionstherapie angewiesen, die im Verlauf mit teils schwerwiegenden Komplikationen einhergeht, insbesondere der sekundären Eisenüberladung, die trotz Eisenchelatherapie oftmals nur unzureichend kontrolliert werden kann und maßgeblich zur Morbidität und Mortalität beiträgt.

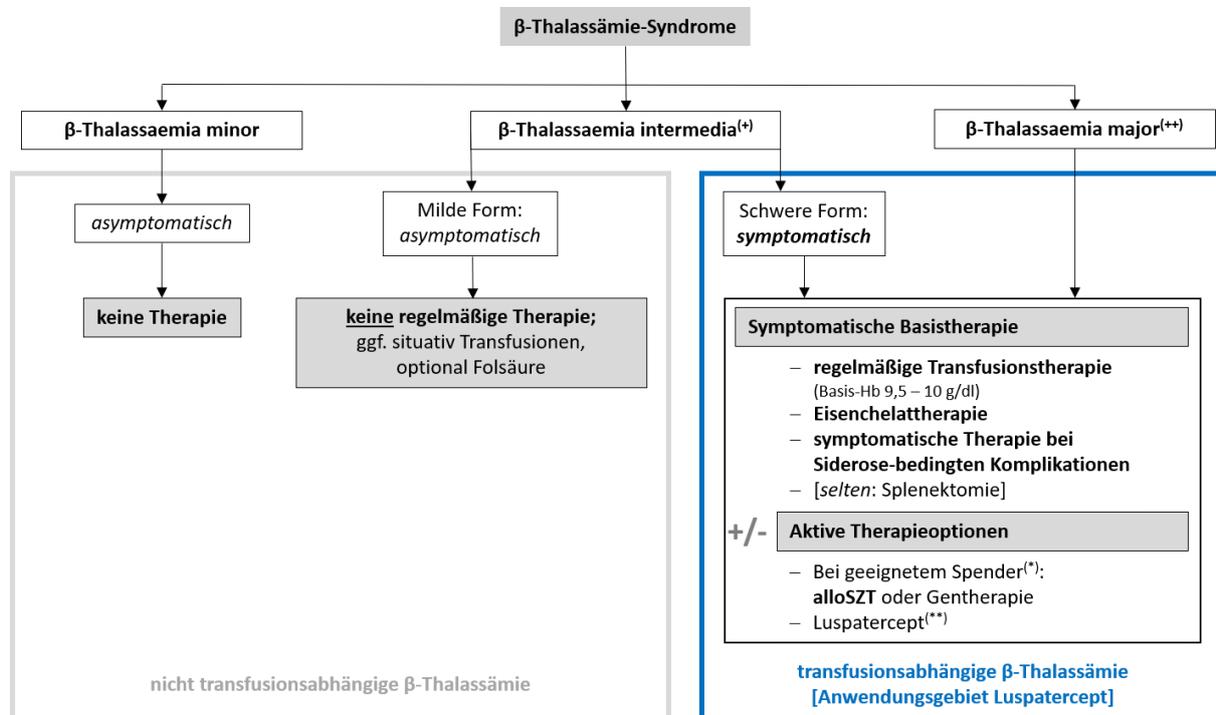
Infolge des primär gestörten Eisenstoffwechsels der Patienten (vermehrte Eisenresorption im Darm) sowie der regelmäßigen Transfusionstherapie (sekundäre Eisenzufuhr) besteht im Krankheitsverlauf das hohe Risiko einer Eisenüberladung und dadurch einer Multiorgan-Erkrankung. Kardiale Komplikationen aufgrund der Hämosiderose (Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen) sind die Haupttodesursache langfristig transfundierter Beta-Thalassämie-Patienten [2, 23]. Endokrine Komplikationen wie Diabetes mellitus, Hypothyreose und Hypogonadismus tragen des Weiteren nicht nur zur Langzeitmorbidität und Mortalität bei, sondern bedeuten für die Patienten auch eine erhebliche psychosoziale Belastung [1-3, 24]. Daher ist mit der regelmäßigen Transfusionstherapie unweigerlich eine Eisenchelatherapie verbunden (vgl. Therapie der Beta-Thalassämie auf S. 23 f).

Als weitere Folge der ineffektiven Erythropoese und dadurch bedingten Knochenmarksexpansion kommt es bei transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie-Patienten im Laufe der Erkrankung zum Osteopenie-Osteoporose-Syndrom, das mit einer erhöhten Frakturgefahr und einem vermehrten Auftreten von Knochenschmerzen einhergeht. Weitere Faktoren, die sich negativ auf den Knochen auswirken, sind Änderungen im Calcium-Phosphat-Haushalt (z. B. Vitamin-D-Mangel) und Hormonhaushalt (z. B. die reduzierte Produktion von Sexualhormonen bei Hypogonadismus und Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz), Siderose-bedingte Schädigung der Osteoblasten, aber auch Schäden durch eine frühe, zu intensive Eisenchelatherapie (siehe auch Tabelle 3-2) [2, 3].

Darüber hinaus treten auch im Rahmen einer Transfusionstherapie kontinuierlich Schwankungen des Hb-Werts auf, wobei jeder Abfall des Hb-Werts mit dem Risiko von Anämie-Symptomen verbunden ist. Niedrige und schwankende Hb-Spiegel können die Lebensqualität von Patienten mit Beta-Thalassämie beeinträchtigen. Mögliche Anämie-Symptome sind z. B. Atemnot unter Belastung (Belastungsdyspnoe und Tachypneu), allgemeine körperliche Schwäche (Fatigue), Herzrasen (Tachykardie), Kopfschmerzen, pulssynchrone Ohrengeräusche, Appetitlosigkeit, gastrointestinale Beschwerden, Sehstörungen und Verwirrungszustände [3]. Hinzu kommen psychosoziale Herausforderungen im Umgang mit der Erkrankung und der lebensnotwendigen Transfusionstherapie sowie Sorgen vor klinischen Komplikationen, weiteren Begleiterkrankungen und dem frühzeitigen Tod, die eine große Belastung für diese Patienten darstellen können [2, 25-27].

## Therapie der Beta-Thalassämie

Die Therapie der Beta-Thalassämie richtet sich nach der Verlaufsform, der klinischen Klassifikation und der tatsächlichen Symptomatik der Patienten (siehe Abbildung 3-3) [1-3, 13].



Eigene Abbildung in Anlehnung an DGHO, Leitlinie Beta-Thalassämie, 2019 [3]

(+) inkl. milder und moderater HbE/Beta-Thalassämie; (++) inkl. schwerer HbE/Beta-Thalassämie; (\*) neben Spenderverfügbarkeit spielen Alter und Komorbiditäten eine zentrale Rolle in der Bewertung zur Eignung für eine alloSCT; bei geeigneten Patienten ohne HLA-identischen Spender kann die Genterapie mit Betibeglogene Autotemcel erfolgen; (\*\*) Luspatercept wurde bereits vor Vorliegen der Zulassung in die Leitlinie der DGHO aufgenommen  
alloSCT = allogene Stammzelltransplantation; Hb = Hämoglobin; HLA = Histokompatibilitätsantigen (*human leucocyte antigen*)

Abbildung 3-3: Therapiealgorithmus bei Beta-Thalassämie

### Therapie bei Patienten mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie

Patienten ohne Erkrankungssymptome (z. B. mit *Beta-Thalassaemia minor* oder milden Ausprägungen der *Beta-Thalassaemia intermedia* bzw. HbE/Beta-Thalassämie) bedürfen keiner Behandlung. Sie sind entsprechend auch nicht auf EK-Transfusionen angewiesen (nicht transfusionsabhängige Beta-Thalassämie). Lediglich bei Patienten mit milder Ausprägung der *Beta-Thalassaemia intermedia* bzw. HbE/Beta-Thalassämie sollte aufgrund des progressiven Charakters der Erkrankung eine enge Überwachung hinsichtlich des Auftretens von Symptomen stattfinden, um negative Auswirkungen der ineffektiven Hämatopoese zu verhindern [1-3, 13].

Patienten mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet von Luspatercept nicht umfasst.

### ***Therapie bei Patienten mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie***

Patienten mit schwerer Beta-Thalassämie (schwere *Beta-Thalassaemia intermedia* bzw. HbE/Beta-Thalassämie und *Beta-Thalassaemia major*) bedürfen in jedem Fall einer Therapie, sind also transfusionsabhängig [1, 3]. Genau diese Patienten, also Patienten mit schwerer, symptomatischer Beta-Thalassämie, die lebenslang auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen sind, sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst.

#### ***Kurative Behandlungsmöglichkeiten***

Einzig potentielle kurative Behandlungsoption ist die allogene Stammzelltransplantation (alloSZT). Dieser Therapieansatz ist der einzige, der eine ursächliche Behandlung und Heilung der Grunderkrankung der Beta-Thalassämie ermöglicht [3]. Bei der Entscheidung für oder gegen eine alloSZT müssen jedoch die transplantationsassoziierte Morbidität und Mortalität gegen die Risiken einer langfristigen sekundären Häm siderose infolge der dauerhaften Transfusionstherapie (in Kombination mit Eisenchelattherapie) sowie der Gefahr der Allo- und Autoimmunhämolyse abgewogen werden. Die alloSZT wird daher vorwiegend bei Patienten mit *Beta-Thalassaemia major* im Kindes- und Jugendalter durchgeführt. Bei erwachsenen Patienten mit Beta-Thalassämie liegen oft bereits relevante Komplikationen (z. B. Organschäden) vor, die ein deutlich schlechteres Nutzen-/Risiko-Verhältnis der Behandlung nach sich ziehen [1, 3]. Ab einem Alter von 14 Jahren steigen die Komplikationen einer alloSZT mit zunehmendem Alter deutlich an [28].

Die Möglichkeit zur alloSZT ist zudem an die Verfügbarkeit eines geeigneten verwandten, HLA-identen Spenders gebunden, was deren Durchführbarkeit deutlich einschränkt [1, 3]. Die Ergebnisse der alloSZT von HLA-identen, nicht verwandten Spender nähern sich denen von Familienspendern, liegen aber noch nicht im gleichen Ausmaß. Zudem bestehen auch hier Einschränkungen der Spender-Verfügbarkeit. Als Alternative zur alloSZT bei Patienten in einem Alter von mindestens 12 Jahren, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp aufweisen und für die kein geeigneter Spender identifiziert werden kann, wurde vor kurzem Betibeglogene Autotemcel, eine additive Gentherapie auf Grundlage eines lentiviralen Vektors, zugelassen [29].

Sowohl die alloSZT als auch die Gentherapie mit Betibeglogene Autotemcel ist Patienten vorbehalten, die generell für eine Stammzelltransplantation geeignet sind. Da ein potentiell kurativer Therapieansatz einer nicht kurativen Therapie vorgezogen werden sollte, sind diese Patienten vom Anwendungsgebiet von Luspatercept nicht umfasst.

### *Supportive Therapie*

Für erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, für die eine alloSZT oder eine Gentherapie mit Betibeglogene Autotemcel nicht infrage kommen, besteht die einzige Therapieoption in der regelmäßigen Transfusion von EK [1-3]. Im Gegensatz zu den potentiell kurativen Therapieansätzen stellt die Transfusionstherapie keine Behandlung der Grunderkrankung, sondern lediglich einen supportiven, d. h. gegen die Auswirkungen der chronischen Anämie gerichteten, unterstützenden Therapieansatz dar. Ziel der Transfusionstherapie ist die Unterdrückung der eigenen ineffektiven Erythropoese und die Kompensation der Anämie sowie der assoziierten Komplikationen. Dazu muss ein Basis-Hb-Wert von mindestens 9 g/dl und ein posttransfusioneller Hb-Wert von 13 – 13,5 g/dl erreicht werden. Der Hb-Wert ist somit essentiell zur Steuerung und Beurteilung des Erfolgs einer Transfusionstherapie [1-3].

Eine adäquate Transfusionstherapie kann zumindest temporär den Mangel an funktionsfähigen Erythrozyten kompensieren, den Basis-Hb-Wert aufrechterhalten und die ineffektive Erythropoese unterdrücken. Dadurch erlaubt die Transfusionstherapie auch Patienten mit schwerer Beta-Thalassämie eine weitestgehend normale Entwicklung im Kindesalter, verhindert deren andernfalls frühzeitigen Tod und überführt die Erkrankung in einen chronischen Zustand [2, 3]. Gleichzeitig weist die Transfusionstherapie mit EK aber auch eine Reihe von Limitationen auf, die insbesondere im langfristigen Verlauf zur Morbidität beitragen (z. B. Siderose-bedingte Organschäden), sodass eine nur unzureichende therapeutische Maßnahme darstellt.

Durch EK-Transfusionen kann der Erythrozyten-Reifungs-Defekt, ein Aspekt, der der ineffektiven Erythropoese zugrunde liegt, nicht korrigiert werden. Als Folge dessen kann mit einer Transfusionstherapie immer nur eine temporäre Kompensation und Aufrechterhaltung eines Basis-Hb-Werts erreicht werden. Schwerwiegende Anämie-Symptome können so zwar vermieden werden, jedoch kommt es im Rahmen der Transfusionstherapie trotz der Aufrechterhaltung des Basis-Hb-Werts zu Schwankungen des Hb-Spiegels, die für die Patienten spürbar sind (z. B. in Form von Belastungsintoleranzen). Eine dauerhafte Stabilisierung der Symptomatik ist nicht möglich, was sich negativ auf das Befinden der Patienten auswirken kann (vgl. auch Lebensqualität von Patienten mit Beta-Thalassämie auf S. 27 f.).

Darüber hinaus sind EK-Transfusionen mit akut und verzögert auftretenden Risiken und unvermeidlichen Komplikationen verbunden, insbesondere der transfusionsbedingten, sekundären Häm siderose. Mit zunehmender Dauer der Transfusionstherapie ergeben sich Komplikationen durch die Zufuhr des in den EK enthaltenen Eisens, da der menschliche Körper die durch die Transfusionen aufgenommenen Mengen an Eisen nicht in ausreichendem Maße ausscheiden kann. Die zunehmende Eisenüberladung des Organismus führt schließlich zur toxischen Ablagerung von überschüssigem Eisen in verschiedenen Organen, insbesondere im Herz, in der Leber und in endokrinen Organen, und den damit verbundenen, teils schwerwiegenden Komplikationen (z. B. Kardiomyopathien, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus oder Leberschäden) [2, 3, 25].

Bei regelmäßig transfundierten Beta-Thalassämie-Patienten (Serum-Ferritin (sFerritin)  $\geq 1.000 \mu\text{g/l}$ , Lebereisengehalt  $> 3,2 \text{ mg/g}$  (Biopsie) bzw.  $4,5 \text{ mg/g}$  (Magnetresonanztomographie; MRT) Lebertrockengewicht,  $> 10 - 15 \text{ EK-Transfusionen}$ ) muss daher lebenslang eine fachgerechte Eisenchelatherapie durchgeführt werden [1-3]. Durch die Behandlung mit Eisenchelatoren wird die Eisenausscheidung aus dem Körper verstärkt, um Eisenablagerungen in den Organen entgegen zu wirken. Der sFerritin-Spiegel dient als klinisch relevanter Parameter zur Bemessung und Bewertung von Trends des Eisenhaushalts im Körper. Ein sFerritin-Spiegel  $> 1.000 \text{ ng/ml}$  deutet auf eine Eisenüberladung hin [2, 3, 24]. Niedrige sFerritin-Werte sind mit einem geringeren Risiko für Herzinsuffizienzen und einem verlängerten Überleben assoziiert [23, 30]. Für die Primärtherapie stehen hierbei das subkutan<sup>2</sup> applizierte Deferoxamin und das oral verabreichte Deferasirox zur Verfügung [31, 32]. Deferipron als weiterer oraler Chelatbildner kann eingesetzt werden, wenn die aktuelle Eisenchelatherapie kontraindiziert oder ungeeignet ist [33]. Ziel der Therapie ist die Reduktion des Gesamtkörpereisens in einen Bereich, in dem ein möglichst geringes Risiko für Komplikationen der sekundären Häm siderose besteht, bei gleichzeitiger Minimierung des Risikos für Nebenwirkungen der Eisenchelatherapie [3].

Die Anwendung von Eisenchelatoren ist jedoch auch selbst mit dem Risiko von zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden. Insbesondere das Auftreten von Nierenschäden (Deferoxamin, Deferasirox), Hepatopathien (Deferasirox), Neutropenie (Deferipron) sowie Okulo- und Ototoxizität (Deferoxamin, Deferasirox) gestalten den Einsatz nicht ganz unproblematisch [3, 31-33]. Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen sind zudem häufig und können die Therapieadhärenz der Patienten vermindern und zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität beitragen.

Trotz der derzeitigen Möglichkeiten gelingt es bei vielen Patienten nicht, die Komplikationen der Eisenüberladung vollständig zu vermeiden bzw. diese ausreichend zu kontrollieren. Vorteilhafter als die Verminderung der Folgen der sekundären Eisenüberladung durch die Eisenchelatherapie ist daher die Vermeidung der Transfusionen selbst.

Weitere Risiken einer Transfusionstherapie sind akut und verzögert einsetzende Nebenwirkungen. Zu den am häufigsten akut auftretenden klinischen Reaktionen gehören neben febrilen nicht hämolytischen Transfusionsreaktionen insbesondere allergische Reaktionen, die von milder (Ausschlag) bis schwerer (anaphylaktischer Schock) Intensität reichen können [20]. Eine vergleichsweise seltene akute Komplikation mit jedoch hohem Anteil an der transfusionsassoziierten Mortalität ist die transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (*transfusion-related acute lung injury*, TRALI), die transfusionsassoziierte Volumenüberladung (*transfusion-associated circulatory overload*, TACO) sowie septische und hämolytische Transfusionsreaktionen [34, 35].

---

<sup>2</sup> In Ausnahmefällen, z. B. bei intensiver Eisenchelatherapie, kann Deferoxamin auch intravenös verabreicht werden [31].

Auch wenn die Infektionsrate durch Transfusionen aufgrund verbesserter Qualitätssicherungsmaßnahmen in den letzten Jahren deutlich reduziert werden konnte, besteht nach wie vor ein latentes Restrisiko für transfusionsbedingte virale (z. B. mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis B, C oder E) und bakterielle (z. B. mit *Staphylococcus aureus*) Infektionen [34, 35].

Unter den langfristigen Transfusionsreaktionen ist u. a. die Alloimmunität hervorzuheben: Etwa 10 – 20 % aller transfundierten Patienten entwickeln im Laufe der Behandlung Antikörper gegen spezifische Erythrozyten-Antigene [20]. Dies führt einerseits zu einem erhöhten organisatorischen Aufwand bei der Bestimmung geeigneter Blutspender – international empfohlen ist ein Abgleich mindestens hinsichtlich der Blutgruppensysteme ABO, Rhesus und Kell –, andererseits besteht bei unzureichendem Abgleich das Risiko einer schweren Allo- und im Verlauf auch Autoimmunhämolyse [20].

Durch die chronische Transfusionsabhängigkeit ist davon auszugehen, dass das Risiko für Transfusionskomplikationen und -nebenwirkungen bei Patienten mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie latent erhöht ist.

Unabhängig von den hier genannten Nachteilen einer Transfusionstherapie wird seitens der Bundesärztekammer (BÄK) generell ein restriktiver Einsatz von EK gefordert – die Möglichkeit anderer Maßnahmen sollte vor jeder Substitutionsbehandlung mit Blutprodukten geprüft werden [36, 37]. Therapieansätze, die die Symptomatik der Anämie verbessern oder verhindern und dadurch die Indikationsstellung für Transfusionen reduzieren bzw. vermeiden, stellen dementsprechend wertvolle Maßnahmen – auch im Sinne der BÄK – dar.

Die Transfusionstherapie ist somit einerseits lebensnotwendig und ermöglicht den Patienten eine weitestgehend normale Entwicklung, birgt aber andererseits das Risiko teils schwerwiegender Folgekomplikationen, insbesondere die Eisenüberladung, und vermag keine stabile Verbesserung der Anämie zu erreichen. Aufgrund dieser Limitationen geht die Transfusionstherapie mit erheblichen psychosozialen und zeitlichen Belastungen für den Patienten einher und stellt nur eine unzureichende therapeutische Maßnahme dar [2].

### **Lebensqualität von Patienten mit Beta-Thalassämie**

Die Beeinträchtigung von Patienten mit schwerer Beta-Thalassämie wurde bislang nur in einer begrenzten Anzahl an Studien untersucht. Bisherige Ergebnisse weisen darauf hin, dass sowohl die Grunderkrankung der Beta-Thalassämie als auch deren Folgekomplikationen (Multiorganerkrankung) einen negativen Effekt auf die Lebensqualität und das Wohlbefinden der Patienten haben können. Einen maßgeblichen Einfluss auf die Lebensqualität hat die durch die ineffektive Erythropoese bedingte Anämie. Weiterhin können die notwendigen therapeutischen Maßnahmen, d. h. die Transfusionstherapie und Eisenchelatherapie, sich zusätzlich auf das Befinden der Patienten auswirken [20, 26, 27, 38].

Zu Zeiten, als die Transfusionstherapie noch keine etablierte Behandlungsoption darstellte, standen die Komplikationen der Grunderkrankung an sich im Fokus der Beeinträchtigungen. Heutzutage stehen Patienten mit schwerer Beta-Thalassämie hingegen eher der langfristigen Bewältigung der Krankheit und dessen Kontrolle gegenüber. Durch die heutigen Möglichkeiten einer adäquaten supportiven Behandlung (Transfusionstherapie in Kombination mit Eisenchelatoren), kann die zuvor tödliche Erkrankung in einen chronischen Zustand überführt werden. Eine medizinisch optimierte Unterstützung der Patienten, z. B. in spezialisierten Zentren, sowie ein familiärer und sozialer Rückhalt scheinen sich ebenso verbessert zu haben und sich positiv auf die Wahrnehmung der Patienten hinsichtlich der Beeinträchtigungen und Belastungen der Erkrankung auszuwirken [20, 22, 39-41].

Trotz dieser positiven Entwicklungen hinsichtlich der Behandlung und der Unterstützung von Patienten, besteht nach wie vor eine große krankheits- und therapiebedingte Belastung der Betroffenen. Dies ist insbesondere darauf begründet, dass die Transfusionstherapie zwar die Symptome der Grunderkrankung minimieren kann, gleichzeitig aber ein nicht unerhebliches Risiko für Nebenwirkungen und Langzeitkomplikationen, insbesondere der Siderose-bedingten Morbidität und Mortalität, birgt. Für die Patienten bedeutet dies einen lebenslangen Drahtseilakt zwischen ausreichender Transfusionstherapie, um die Symptomatik und Komplikationen der Grunderkrankung zu minimieren, und einer möglichst geringen Transfusionsmenge und -häufigkeit, um deren Nebenwirkungen und insbesondere die sekundäre Eisenüberladung zu vermeiden. Auch die Möglichkeit einer Eisenchelatherapie, die die transfusionsbedingte Eisenüberladung verzögern kann, vermag nicht, diese Problematik aufzuheben. So beschreiben Beta-Thalassämie-Patienten das Wissen um die Gefahr der Eisenüberladung als beängstigend („it can be scary knowing that excess iron will damage my heart and liver if I can't get it out“) [22]. Der Leidensdruck durch die erforderliche, regelmäßige Transfusionstherapie und Eisenchelatherapie zur Behandlung dieser schweren chronischen Erkrankung wurde auch in der mündlichen Anhörung zu Betibeglogene Autotemcel seitens der dort anwesenden Mediziner bestätigt [28].

Bei unzureichender Therapie sind Patienten mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie den Symptomen der chronischen Anämie ausgesetzt, was sich nicht nur in klinischen Folgekomplikationen, sondern auch in psychischen und körperlichen Beeinträchtigungen widerspiegeln kann. So können Symptome der Anämie, wie bspw. Belastungsintoleranzen wie Depressionen und Leistungsschwäche, das Wohlbefinden und die Möglichkeit der Teilnahme am sozialen Leben der Patienten maßgeblich beeinträchtigen. Dies spiegelt sich in den Ergebnissen mehrerer Studien wider, bei denen eine Verschlechterung der Lebensqualität mit einer schlechteren Anämie, d. h. niedrigen Hb-Spiegeln, korrelierte [20]. Dabei ist zu beachten, dass auch im Rahmen einer adäquaten Transfusionstherapie ein ständiges Risiko für das Auftreten von Anämie-Symptomen durch die unter der Therapie auftretenden Schwankungen des Hb-Werts besteht.

Durch die Verabreichung von fremden funktionstüchtigen Erythrozyten kann der Mangel an körpereigenen reifen Erythrozyten temporär kompensiert, der Hb-Wert transient erhöht und die Symptomatik der Anämie vorübergehend gemildert werden. Die Transfusionstherapie mit EK vermag jedoch nicht eine anhaltende, stabile Korrektur des Hb-Spiegels und somit andauernde Vermeidung der Anämie-Symptomatik zu erreichen. Nach Verabreichung der EK-Transfusion fühlen sich die Patienten aufgrund hoher Hb-Werte initial zwar gut, jedoch fallen die Hb-Werte schnell wieder ab, sodass Anämie-Symptome wieder auftreten können. Das regelmäßige Absinken des Hb-Werts ist mit dem Risiko von Anämie-Symptomen (z. B. Fatigue) und Anämie-bedingten Schäden (bspw. Verschlechterung von Komorbiditäten und des Gesundheitszustands) verbunden. Diese Schwankungen des Hb-Werts sind für den Patienten in entsprechenden Energieniveaus spürbar, welche sich negativ auf den Allgemeinzustand und die Lebensqualität auswirken. Dies ist insbesondere bei Verzögerungen von Transfusionen belastend, wenn bspw. die Beschaffung eines kompatiblen Spender-EK länger dauert (Zitat einer Beta-Thalassämie-Patientin: *„When „time runs out“ I feel weak, I struggle to perform daily actions, I struggle to have the regular life that I normally lead, it becomes tiring to work.“* [21]).

Die Belastungsintoleranzen der Anämie stellen eine große Herausforderung für Patienten mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie dar. Dies wird einerseits durch die Einschränkung hinsichtlich der Durchführung alltäglicher Aktivitäten begründet, und andererseits durch das fehlende Verständnis in der Gesellschaft, wie belastend eine Anämie für den Patienten ist. Die Kraft zur Durchführung ganz alltäglicher Aufgaben fehlt, sodass Patienten mitunter auf die Unterstützung von Familienangehörigen oder Pflegern angewiesen sind. Die lebenslange Unsicherheit, dass im Rahmen von Hb-Wert-Schwankungen Anämie-Symptome auftreten und das alltägliche Leben beeinträchtigen, stellt eine andauernde Belastung transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie-Patienten dar [20, 27].

Darüber hinaus stellt die Transfusionstherapie auch eine große zeitliche Belastung dar [1]. An Tagen, an denen EK transfundiert werden, sind Patienten aufgrund des hohen zeitlichen Aufwands, beginnend mit den Voruntersuchungen, der Bestellung des geeigneten EK bis hin zur eigentlichen Transfusion, hinsichtlich ihrer Teilnahme an täglichen Aktivitäten stark eingeschränkt (vgl. Abbildung 3-4) [2]. Im Gesamten beträgt der zeitliche Aufwand für die Patienten je Transfusionstermin etwa vier bis acht Stunden. Mitunter sind die für den Patienten spezifisch benötigten EK zudem nicht direkt verfügbar oder das benötigte EK-Volumen kann nicht an einem Tag verabreicht werden, sodass die Patienten darüber hinaus gezwungen sein können, Zeit an einem zusätzlichen Tag aufzubringen. Bei Beta-Thalassämie-Patienten schlagen sich die regelmäßigen Transfusionstermine in Fehlzeiten von Arbeit, Schule oder Ausbildung von mindestens einem bis zwei Tagen alle zwei bis vier Wochen nieder. Summiert auf das Jahr entspricht dies bis zu 52 Fehltagen, also fast zwei Monaten [27, 42, 43]. Im Rahmen der mündlichen Anhörung zu Betibeglogene Autotemcel wurde diese Belastung durch Frau Dr. Jarisch von der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) als eine Abhängigkeit von einer Maßnahme beschrieben, die die Bewegungsfreiheit spürbar einschränkt [28]. Zudem können transfusionsbedingte Fehlzeiten die Ausübung bestimmter Berufe verhindern. Diese mangelnde Chancengleichheit kann eine weitere Belastung für die Betroffenen darstellen.

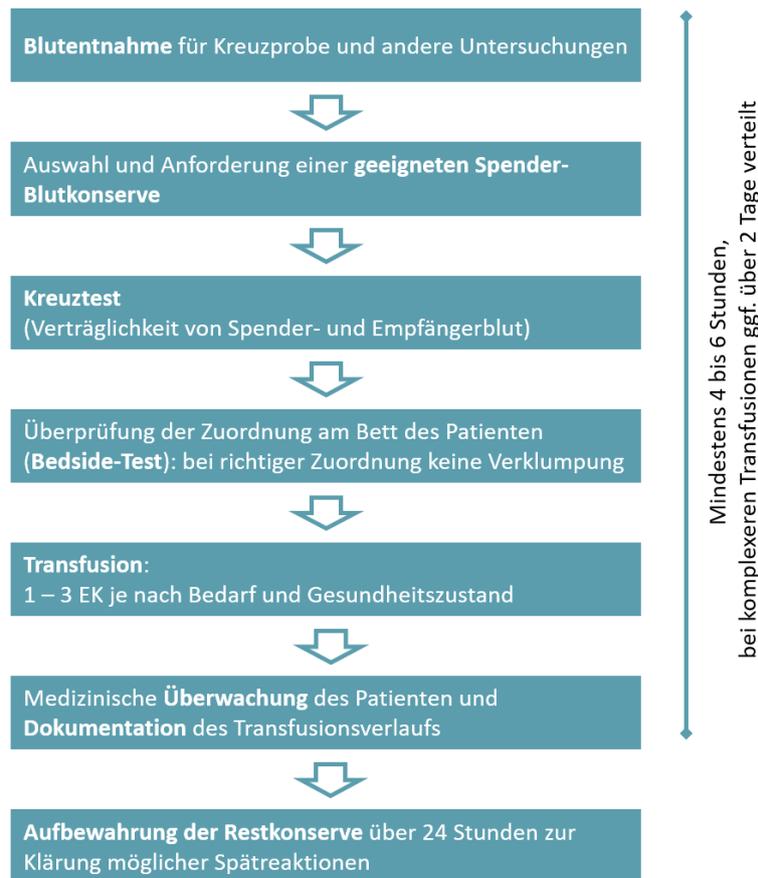


Abbildung 3-4: Vorgehen / zeitlicher Aufwand bei der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Neben den bereits genannten Herausforderungen können mit der Transfusionstherapie weitere psychosoziale Belastungen für den Patienten einhergehen, welche sich vom Kindesalter, d. h. dem Beginn der Transfusionsabhängigkeit, bis ins Erwachsenenalter und ans Lebensende erstrecken können. Dabei spielen Faktoren wie die Abhängigkeit von Fremdblut, die Sorge vor Infektionen u. ä. mit hinein. Die regelmäßige Blutentnahme, die bereits im frühen Kindesalter beginnt, kann traumatisierend wahrgenommen werden [27, 28].

Ein weiterer Faktor mit möglichem Einfluss auf die Lebensqualität ist zudem die Eisenchelattherapie, die zur Vermeidung der sekundären Eisenüberladung infolge der Transfusionstherapie verabreicht werden muss. Der genaue Einfluss einer Eisenchelattherapie auf die Lebensqualität kann bislang nicht abschließend bewertet werden. Studienergebnisse weisen sowohl auf positive als auch negative Effekte hin. Dies könnte darauf begründet sein, dass durch die Eisenchelattherapie zwar das Risiko der Siderose-bedingten Morbidität und Mortalität gesenkt werden kann, aber gleichzeitig auch Beeinträchtigungen durch das Auftreten von Nebenwirkungen möglich ist (vgl. Therapie der Beta-Thalassämie auf S. 23 f.). In einer longitudinalen Studie des *Thalassemia Clinical Research Network* wiesen Patienten mit vermehrten Komplikationen und Nebenwirkungen durch die Eisenchelattherapie eine schlechtere Lebensqualität auf als diejenigen, die weniger Komplikationen und Nebenwirkungen hatten [20, 26].

Insgesamt stellt heutzutage insbesondere die Behandlungssituation einen maßgeblichen Faktor zum Erhalt einer guten Lebensqualität bei Patienten mit schwerer Beta-Thalassämie dar. Aufgrund der zeitlichen und psychosozialen Belastungen einer Transfusionstherapie, sowie der Risiken für das Auftreten von Anämie-Symptomen, Folgekomplikationen und Nebenwirkungen, auch unter Berücksichtigung der Eisenchelattherapie, geht die derzeitige supportive Behandlung mit teils großen Beeinträchtigungen für den Patienten einher. Vermindert man die Notwendigkeit von EK-Transfusionen, d. h. die Transfusionslast und -häufigkeit, ist davon auszugehen, dass es dadurch langfristig zu einer Verringerung der erkrankungs- und therapiebezogenen Belastungen kommt und die Kontrolle der Erkrankung sich für die Patienten spürbar verbessert.

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Laut Produktinformation von Reblozyl® lautet das Anwendungsgebiet von Luspatercept folgendermaßen: „*Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist.*“ [44, 45]

Demnach besteht die Zielpopulation von Luspatercept grundsätzlich aus erwachsenen Patienten, die an einer Anämie aufgrund einer Beta-Thalassämie leiden.

Die Patienten in der Zielpopulation sind des Weiteren auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen, d. h. transfusionsabhängige Beta-Thalassämie-Patienten. Hierunter fallen insbesondere Patienten mit *Beta-Thalassaemia major* oder mit schwereren Formen der *Beta-Thalassaemia intermedia*. Nicht von der Zielpopulation erfasst sind hingegen Patienten, die keine oder nur gelegentlich EK-Transfusionen erhalten (z. B. Patienten mit *Beta-Thalassaemia minor* oder mit leichteren Formen der *Beta-Thalassaemia intermedia*).

Patienten mit einer gemischt-heterozygoten Beta-Thalassämie gehören daher ebenfalls der Zielpopulation an, sofern die phänotypische Ausprägung des Genotyps einer Beta-Thalassämie entspricht (einschließlich HbE/Beta-Thalassämie). Gemischt-heterozygote Erkrankungen ohne Beta-Thalassämie-Phänotyp (z. B. Sichelzellerkrankung bei HbS/Beta-Thal), sind hingegen nicht Teil der Zielpopulation.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist. Das primäre Therapieziel in dieser Indikation ist die Verminderung der Anämie-assoziierten Morbidität, die Verbesserung der Langzeitkontrolle der Erkrankung und der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität und der Autonomie der Patienten.

Derzeit gibt es nur wenige Therapieoptionen für die Behandlung transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie. Für Patienten im Anwendungsgebiet von Luspatercept stehen lediglich supportive Therapien, d. h. die Transfusionstherapie mit EK, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren, zur Verfügung. Im Folgenden wird dieser ungedeckte therapeutische Bedarf näher erläutert.

#### ***Es besteht eine hohe Krankheitslast für Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Beta-Thalassämie***

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, einem wichtigen Bestandteil des erwachsenen Hb. In Folge ist sowohl die Bildung von Hb als auch die Entwicklung der Erythrozyten gestört (ineffektive Erythropoese), welche sich in einer chronischen Anämie manifestieren, die daher auch als Kernmerkmal der Erkrankung angesehen werden kann. Diese ineffektive Erythropoese spiegelt sich insbesondere in niedrigen Hb-Werten und den damit verbundenen, für den Patienten direkt spürbaren, Symptomen der Anämie wider [1-3]. Unbehandelt kommt es zu weiteren klinischen Komplikationen, welche letztendlich zum frühzeitigen Tod führen können. Die Anämie steht im Zentrum diverser klinischer Folgekomplikationen (z. B. eine überschießende Hämatopoese mit Markraumerweiterung, extramedulläre Blutbildung und Organomegalie, gestörter Eisenstoffwechsel, Entwicklungsstörungen) und macht die Therapie mit EK-Transfusionen lebensnotwendig.

Um einen frühzeitigen Tod zu verhindern und eine weitestgehend normale Entwicklung im Kindesalter sicherzustellen, sind Patienten mit schwerer Beta-Thalassämie auf EK-Transfusionen angewiesen. Diese dauerhafte Therapie überführt die Erkrankung zwar in einen chronischen Zustand, jedoch geht sie im Verlauf mit teils schwerwiegenden Komplikationen einher, insbesondere der sekundären Eisenüberladung, die trotz Eisenchelattherapie oftmals nur unzureichend kontrolliert werden kann und maßgeblich zur Morbidität und Mortalität beiträgt.

Insgesamt stellt die Beta-Thalassämie, insbesondere die Anämie infolge einer ineffektiven Erythropoese, eine enorme physische und psychische Belastung für den Patienten dar. Dies beruht vor allem auf den durch die Anämie bedingten, körperlichen Einschränkungen als auch den Risiken der notwendigen supportiven Transfusionstherapie mit EK und gegebenenfalls Eisenchelatoren [2-4, 20, 25].

Die Beeinträchtigung durch die Grunderkrankung ist eng an die durch die Therapie geknüpft: Belastungsintoleranzen der Anämie können zu einer Einschränkung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit führen und eine normale Teilhabe an sozialen Aktivitäten und die Durchführung alltäglicher Aufgaben oder bestimmter Berufe verhindern. Die Kraft zur Durchführung ganz alltäglicher Aufgaben fehlt, sodass Patienten mitunter auf die Unterstützung von Familienangehörigen oder Pflegern angewiesen sind [2, 20]. Die Transfusionstherapie ist zwar lebensnotwendig und vermag die Anämie temporär zu mildern, jedoch kommt es trotz Aufrechterhaltung des Basis-Hb-Werts zu Schwankungen des Hb-Spiegels, die für die Patienten spürbar sind. Eine anhaltende, stabile Korrektur des Hb-Spiegels und somit andauernde Vermeidung der Anämie-Symptomatik ist im Rahmen der Transfusionstherapie nicht möglich, was sich negativ auf das Befinden der Patienten auswirken kann. Des Weiteren ist die Verabreichung von EK-Transfusionen häufig mit diversen psychosozialen Problemen und einem nicht unerheblichen Zeitaufwand verbunden, der die Teilnahme der Patienten an sozialen und beruflichen Aktivitäten stark einschränken kann. Um sowohl die häufigen Arzttermine wahrzunehmen als auch an anderen Aktivitäten teilzunehmen sind transfusionsabhängige Beta-Thalassämie-Patienten häufig auf die Hilfe von Familienmitgliedern oder anderen Personen angewiesen [27].

***Grundsätzlich bildet eine supportive Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit Eisenchelatoren die Basis einer lebenslangen Behandlung***

Für Patienten, für die eine alloSZT oder Betibeglogene Autotemcel nicht infrage kommt, steht als einzige Behandlungsoption eine lebenslange Transfusionstherapie mit EK zur Verfügung. Ziel dieser Therapie ist die Unterdrückung der ineffektiven Erythropoese und die Aufrechterhaltung eines Basis-Hb-Spiegels von mindestens 9g/dl, um die Grunderkrankung der Beta-Thalassämie, d. h. die Anämie, so gut wie möglich zu kontrollieren und schwerwiegende sowie irreversible Entwicklungs- und Organschäden zu vermeiden.

Generell wird ein restriktiver Einsatz von EK-Transfusionen empfohlen, andere Therapiemöglichkeiten sollten vorab in Erwägung gezogen werden [36, 37]. Die Notwendigkeit der Transfusionstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zeigt somit den großen medizinischen Bedarf an neuen, wirksamen Behandlungsoptionen auf, die eben dieses Therapieziel, eine Vermeidung von Symptomen und somit EK-Transfusionen, erfüllen und den Einsatz von Blutprodukten reduzieren.

***Die Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit Eisenchelatoren ist für die Patienten mit signifikanten Belastungen verbunden***

Auch wenn die lebenslange Transfusionstherapie mit EK notwendig ist, um eine weitestgehend normale Entwicklung der Patienten zu ermöglichen und einen frühzeitigen Tod zu verhindern, birgt sie auch verschiedene akute und langfristige klinische und psychosoziale Nachteile für den Patienten.

Die Verabreichung von EK-Transfusionen ist mit dem Risiko einer Reihe von akut und verzögert auftretenden Nebenwirkungen, wie allergischen Reaktionen oder der Ausbildung von Alloantikörpern, verbunden. Trotz intensiver Überwachung besteht zudem auch in Deutschland ein latentes Restrisiko für Infektionen [20, 35, 46].

Die bedeutendste Herausforderung der dauerhaften Transfusionstherapie liegt in der Aufnahme zusätzlichen Eisens und den sich daraus ergebenden langfristigen Konsequenzen. Die zusätzliche Eisenzufuhr durch EK-Transfusionen verstärkt die bereits infolge der ineffektiven Erythropoese bestehende Hämosiderose der Beta-Thalassämie-Patienten und führt schließlich zur toxischen Ablagerung von überschüssigem Eisen in verschiedenen Organen (sekundäre Hämosiderose, v.a. in endokrinen Organen, Leber und Herz). Kardiale Komplikationen aufgrund der Hämosiderose (Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen) sind die Haupttodesursache langfristig transfundierter Beta-Thalassämie-Patienten [2, 20]. Endokrine Komplikationen wie Diabetes mellitus, Hypothyreose und Hypogonadismus tragen des Weiteren nicht nur zur Langzeitmorbidity und Mortalität bei, sondern bedeuten für die Patienten auch einen erheblichen Verlust an Lebensqualität [1-3, 24].

In aktuellen Leitlinien wird daher für chronisch transfusionsabhängige Patienten eine Eisenchelatherapie empfohlen, deren Hauptziel die Erhaltung des Eisengleichgewichts und die Vorbeugung der Hämosiderose ist. Die Behandlung der Hämochromatose besteht aus der medikamentösen Therapie zur Eisenelimination (Eisenchelatherapie) sowie Organ-bezogenen Maßnahmen [1, 3, 24]. In Deutschland stehen dazu die Chelatbildner Deferoxamin und Deferasirox zur Verfügung [31, 32]. Deferipron als weiterer Chelatbildner kann eingesetzt werden, wenn die aktuelle Eisenchelatherapie kontraindiziert oder ungeeignet ist [33].

Wie auch bei der Gabe von EK-Transfusionen ist die Anwendung der Eisenchelatoren selbst notwendig, geht jedoch auch mit dem Risiko von zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Nierenschäden (Deferoxamin, Deferasirox), Hepatopathien (Deferasirox), Neutropenie (Deferipron) sowie Okulo- und Ototoxizität (Deferoxamin, Deferasirox) einher [3, 31-33]. Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen sind häufig und vermindern die Therapieadhärenz der Patienten. Bei vielen Patienten gelingt es trotz der derzeitigen Möglichkeiten nicht, die Komplikationen der sekundären Eisenüberladung vollständig zu vermeiden bzw. diese ausreichend zu kontrollieren. Vorteilhafter als die Verminderung der Folgen der sekundären Eisenüberladung durch die Eisenchelatherapie wäre daher die Reduktion der EK-Transfusionen selbst.

Da mit einer Transfusionstherapie mit EK, trotz Aufrechterhaltung eines Basis-Hb-Werts, keine anhaltende, stabile Korrektur des Hb-Spiegels und somit andauernde Vermeidung der Anämie-Symptomatik erreicht werden kann, unterliegt der Hb-Wert Schwankungen, die für den Patienten in entsprechenden Energieniveaus spürbar sind und sich negativ auf den Allgemeinzustand und die Lebensqualität auswirken. Das regelmäßige Absinken des Hb-Werts ist neben dem Risiko von Anämie-Symptomen (z. B. Fatigue) auch mit Anämie-bedingten Schäden (bspw. Verschlechterung von Komorbiditäten und des Gesundheitszustands) verbunden. Der große zeitliche Aufwand, die daraus resultierende fehlende Flexibilität der Alltags- und Lebensplanung, sowie die Sorge vor transfusionsbedingten Komplikationen stellen eine weitere Belastung dar [1, 26, 47, 48]. Bei einem üblichen Transfusionsrhythmus finden Transfusionen etwa alle zwei bis vier Wochen statt, jede dieser Transfusionen ist für den Patienten mit Fehlzeiten in Beruf oder Ausbildung von mindestens ein bis zwei Tagen verbunden. Auf ein Jahr bezogen summieren sich die dadurch entstehenden Fehlzeiten auf bis zu 52 Tage [42]. Diese Abhängigkeit führt dazu, dass die Teilnahme an einem normalen Leben für Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie erschwert wird. Teilweise bleibt die Ausübung bestimmter Berufe diesen Patienten verwehrt [27, 28].

***Es besteht ein ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einem Arzneimittel, das die Transfusionslast senkt und zu einer besseren Kontrolle der Erkrankung, insbesondere der Anämie führt***

Mit Ausnahme der alloSZT und daraus abgeleiteter Verfahren wie der Gentherapie mit Betibeglogene Autotemcel bestehen derzeit keine Therapieoptionen, die eine ursächliche Behandlung und damit eine potentielle Heilung der Erkrankung ermöglichen.

Für die Durchführung der alloSZT muss ein HLA-identer und möglichst verwandter Spender gefunden werden, zudem ist die Transplantation mit einem hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden [1, 3]. Aufgrund dessen kommt die alloSZT nur bei einem vergleichsweise geringen Anteil der Beta-Thalassämie-Patienten infrage. Transplantiert werden hauptsächlich betroffene Kinder und Jugendliche. Ab einem Alter von 14 Jahren steigen die Komplikationen einer alloSZT mit zunehmendem Alter an, u. a. aufgrund von relevanten Organschäden infolge der Erkrankung, die das transplantationsassoziierte Mortalitätsrisiko auf ein inakzeptables Niveau anheben, sodass erwachsene Patienten nur selten transplantiert werden [1, 3, 28]. Betibeglogene Autotemcel wiederum kommt laut Zulassung nur für Patienten in einem Alter von mindestens 12 Jahren ohne  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp infrage, die für eine alloSZT grundsätzlich geeignet sind, für die jedoch kein HLA-identer, verwandter Spender zur Verfügung steht [29].

Für Patienten, die für einen potentiell kurativen Therapieansatz nicht infrage kommen, stehen keine weiteren Behandlungsalternativen – mit Ausnahme der supportiven Transfusionstherapie mit EK und Eisenchelatoren– zur Verfügung.

Die Transfusionstherapie ist zwar lebensnotwendig und ermöglicht den Patienten eine weitestgehend normale Entwicklung im Kindesalter, birgt aber das Risiko teils schwerwiegender Folgekomplikationen, insbesondere die Eisenüberladung, und vermag keine stabile Verbesserung der Anämie zu erreichen. Aufgrund dieser Limitationen geht die Transfusionstherapie mit erheblichen psychosozialen und zeitlichen Belastungen für den Patienten einher und stellt nur eine unzureichende therapeutische Maßnahme dar.

Demnach besteht in der Beta-Thalassämie ein großer, ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einem Arzneimittel, das zu einer verbesserten Bereitstellung funktionsfähiger, körpereigener Erythrozyten führt und dadurch die Abhängigkeit von Spender-Erythrozyten verringert. Ein solches Arzneimittel könnte helfen, die Transfusionslast der Patienten und somit auch die mit den Transfusionen einhergehenden Belastungen und Komplikationen, darunter auch die Hämosiderose, spürbar zu vermindern.

***Luspatercept verbessert die Anämie, indem es zur Förderung der Erythropoese beiträgt und somit die Transfusionslast senkt. Dies entspricht einer für den Patienten spürbar besseren Kontrolle der Erkrankung.***

Luspatercept ist der erste Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der Erythrozyten-Reifungs-Aktivatoren (ERA)<sup>3</sup>, der eine aktive Behandlung des Erythrozyten-Reifungs-Defekts bei erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist, ermöglicht.

Die Therapie mit Luspatercept wirkt gezielt gegen den Erythrozyten-Reifungs-Defekt, einem der Anämie zugrundeliegenden Aspekt, und verbessert damit die Anämie, das Kernmerkmal der Beta-Thalassämie. Durch die Verstärkung der gesunden Erythropoese kann eine anhaltende Verbesserung der Anämie erreicht werden, die sich in einer klinisch relevanten Reduktion der Transfusionslast, teilweise sogar einer Transfusionsfreiheit, widerspiegelt. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Luspatercept ist gleichzeitig günstig und führt zu keiner Einschränkung in der Behandlung.

Durch die Stimulation der Ausdifferenzierung von Erythrozyten wird die körpereigene, kontinuierliche Bildung von Erythrozyten und damit auch von Hämoglobin ermöglicht. Im Gegensatz zur Transfusionstherapie, welche durch schwankende Hb-Spiegel gekennzeichnet ist, führt die Behandlung mit Luspatercept zu einer anhaltenden Verbesserung der Erythropoese und damit zur stabilen Erhöhung des Hb-Spiegels. Dies entspricht einerseits einer Verbesserung der Grunderkrankung und hat andererseits zur Folge, dass EK-Transfusionen eingespart und wiederkehrende Anämie-Symptome vermieden werden können. Für die Patienten bedeutet dies eine spürbar bessere Kontrolle der Erkrankung, eine zeitliche Entlastung und eine deutliche Reduktion des Risikos von transfusionsbedingten Komplikationen und Nebenwirkungen.

---

<sup>3</sup> Im Englischen: *erythroid maturation agent*, EMA

Die Verabreichung von Luspatercept erfolgt als subkutane Injektion alle drei Wochen. Im Gegensatz zu EK-Transfusionen, welche mit einem hohen Aufwand durch Testung, Beschaffung, Dokumentation und Verabreichung einhergehen, ist Luspatercept somit deutlich unkomplizierter zu verabreichen und geht auch mit einem deutlich geringeren Aufwand für die Patienten, deren Angehörigen und das medizinische Personal einher. Weitere Nachteile einer Transfusionstherapie, wie begrenzte Verfügbarkeit passender Spender-EK und ein Restrisiko für Infektionen, treffen für Luspatercept ebenfalls nicht zu, was dessen Anwendung deutlich vereinfacht.

Damit deckt Luspatercept den dringenden therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet und erreicht das höchst mögliche Therapieziel bei Patienten mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, die für eine potentiell kurative Behandlung nicht infrage kommen: eine klinisch relevante Förderung der Erythropoese (angezeigt durch eine Erhöhung des Hb-Spiegels) und die damit einhergehende Verbesserung der Anämie-Symptomatik, Reduktion der Transfusionslast sowie Vermeidung von Komplikationen durch Transfusionen, insbesondere der Siderose-bedingten Morbidität und Mortalität. Luspatercept verbindet eine hohe Wirksamkeit mit einem günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, was einen breiten Einsatz der Substanz unterstützt. Luspatercept ermöglicht den Patienten somit eine deutlich bessere Kontrolle ihrer Erkrankung.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

In Deutschland ist die Beta-Thalassämie eine sehr seltene, angeborene Erkrankung. Global betrachtet ist die Beta-Thalassämie eine der häufigsten Erbkrankheiten, die auf einen einzelnen Gendefekt zurückzuführen sind [2, 3]. Entsprechend ist die Verteilung der Prävalenz weltweit sehr unterschiedlich, mit Häufungen in den Mittelmeerländern (ins Deutsche übersetzt bedeutet Thalassämie „Mittelmeeranämie“) sowie im Nahen und Mittleren Osten, in Indien, in Südostasien und in Afrika. Die höchste Rate an Merkmalsträgern einer Beta-Thalassämie findet sich auf den Malediven (18 %) sowie in Zypern (14 %), Sardinien (10,3 %) und Südostasien (3 – 5 %) [2]. Hierbei besteht eine auffallende Übereinstimmung zwischen Regionen mit starker Beta-Thalassämie-Verbreitung und Gebieten, in denen die Malaria endemisch war oder ist [2-4, 49]. Ein Großteil der Patienten in Deutschland stammt entweder aus diesen Regionen oder hat Vorfahren aus diesen Regionen [50, 51].

Epidemiologische Daten zur Beta-Thalassämie in Deutschland liegen aktuell nur wenig vor, zudem ist die Validität der Datenlage häufig eingeschränkt. Zum jetzigen Zeitpunkt existiert kein Register, das repräsentative Aussagen zur Anzahl der Patienten mit dieser Erkrankung in Deutschland ermöglicht. Um dennoch eine möglichst valide und aktuelle Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz der Beta-Thalassämie in Deutschland zu ermöglichen, wurde von Celgene daher im Rahmen der Dossiererstellung eine Analyse von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) anhand einer Stichprobe des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef) in Auftrag gegeben. Ziel dieser Analyse war neben der Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Beta-Thalassämie in Deutschland auch die Charakterisierung der Patienten hinsichtlich demographischer und krankheitsspezifischer Aspekte.

## ***Beschreibung der Datenquelle***

### *GKV-Routinedatenanalyse (InGef)*

#### Datenbasis und Repräsentativität der Daten

Die Datenbank des InGef umfasst anonymisierte, longitudinale Daten von etwa acht Mio. gesetzlich Versicherten in Deutschland, die vorwiegend in Betriebs- und Innungskrankenkassen versichert sind. Die Daten werden direkt vom Leistungserbringer zu einem den Krankenkassen zugehörigem Datenzentrum übertragen und vor Eingabe in die Datenbank anonymisiert, sodass die deutschen Datenschutzregularien eingehalten werden und ein Einsatz dieser Daten zu wissenschaftlichen Forschungszwecken möglich ist. Die Datenbank wird jährlich aktualisiert. Insgesamt steht eine Beobachtungszeit von sechs Jahren – im vorliegenden Fall aus den Jahren 2013 bis 2018 – für Analysezwecke zur Verfügung.

Neben demographischen Charakteristika wie Alter und Geschlecht sind Informationen zur ambulanten und stationären Versorgung (z. B. ICD-10-Codes), zum Arzneimittelbedarf (bspw. Pharmazentralnummer (PZN) und Anatomisch-Therapeutisch-Chemische (ATC) Klassifikation), zur Arbeitsunfähigkeit und zur Inanspruchnahme von Heil- und Hilfsmitteln in der Datenbank enthalten.

Die vorliegende Analyse der GKV-Routinedaten basiert auf einer repräsentativen Stichprobe von vier Mio. Versicherten (3.315.614 erwachsene Personen), die hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung der deutschen Gesamtbevölkerung entspricht und auch aufgrund ihrer Größe eine valide Aussage für die Gesamtbevölkerung in Deutschland zulässt (Stichprobe entspricht etwa 5 % der Gesamtbevölkerung). Durch die direkte Verwendung von Versicherten-daten der GKV ist eine repräsentative Abbildung des deutschen Versorgungskontexts möglich.

#### *Methodik*

Die Analyse wurde als Querschnittstudie für die Beobachtungsjahre 2013 bis 2018 durchgeführt.

Für die Berechnung der Ein-Jahres-Prävalenz der Beta-Thalassämie in Deutschland im Jahr 2018 wurden alle Versicherten herangezogen, die zum 01.01.2018  $\geq 18$  Jahre alt waren und im Zeitraum vom 01.01.2018 bis 31.12.2018 (bzw. bis zum Tod im Jahr 2018) durchgängig versichert waren und mindestens einmal im vorliegenden Jahr eine Beta-Thalassämie-Diagnose gemäß ICD-10 aufwiesen:

- D56.1: „Beta-Thalassämie, inkl. Cooley-Anämie, schwere Beta-Thalassämie, *Thalassaemia intermedia*, *Thalassaemia major*; exkl. Sichelzell(en)-Beta-Thalassämie (D57.2)“ oder
- D56.3 „Thalassämie-Erbanlage, inkl. *Thalassaemia (Beta) minor*“.

Für die Berechnung der Inzidenz wurden ebenfalls alle Versicherten herangezogen, die vom 01.01.2013 bis 31.12.2018 (bzw. bis zum Tod im Jahr 2018) durchgängig versichert und zum 01.01.2018 mindestens 18 Jahre alt waren. Es wurden nur solche Fälle als inzident berücksichtigt, bei denen in den vorangegangenen fünf Jahren keine Beta-Thalassämie diagnostiziert wurde. Im Beobachtungsjahr 2018 wurden entsprechend nur solche Patienten als inzident gezählt, die im Jahr 2018 mindestens eine und in den Jahren 2013 bis 2017 keine Beta-Thalassämie-Diagnose aufwiesen. Mit dieser Maßnahme ist ausreichend sichergestellt, dass es sich tatsächlich um neu diagnostizierte Patienten handelt.

Die Untersuchung der Alters- und Geschlechtsverteilung der Beta-Thalassämie-Patienten insgesamt (D56.1 + D56.3) und bezogen auf transfusionsabhängige Patienten erfolgte jeweils zur ersten Diagnose im Jahr 2018.

Weitere Analysen beziehen sich insbesondere auf die Fragestellung in Abschnitt 3.2.4, der Anzahl Patienten in der Zielpopulation. Die Methodik und Ergebnisse dieser Analysen sind im genannten Abschnitt entsprechend dargelegt.

Um Unsicherheiten der Schätzung Rechnung zu tragen, wurde zusätzlich zum Punktschätzer das 95 %-Konfidenzintervall (KI) nach Clopper und Pearson berechnet.

### **Prävalenz der Beta-Thalassämie in Deutschland**

Die von Celgene beauftragte Auswertung der GKV-Routinedaten des InGef stellt die aktuellste und bestmögliche Schätzung der Prävalenz der Beta-Thalassämie in Deutschland dar. Berechnet wurde die Ein-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2018. Sowohl asymptomatische und leichte (z. B. *Beta-Thalassaemia minor*) als auch schwere Formen der Beta-Thalassämie (z. B. *Beta-Thalassaemia major*) wurden als Beta-Thalassämie-Diagnosen berücksichtigt (ICD-10 D56.1 + D56.3). In der untersuchten Stichprobe wiesen 897 Patienten im Jahr 2018 eine Beta-Thalassämie-Diagnose auf. Entsprechend liegt die Prävalenzrate der Beta-Thalassämie in der Stichprobe bei 27,05 erwachsenen Patienten pro 100.000 erwachsenen Versicherten (95%-KI: [25,31; 28,88]).

Für die Berechnung der Anzahl an Patienten in der erwachsenen Gesamtbevölkerung wurde die letztverfügbare demografische Angabe der Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes aus 2018 herangezogen (69.338.003 Erwachsene [52]).

Hieraus ergibt sich für das Jahr 2018 eine geschätzte Ein-Jahres-Prävalenz erwachsener Patienten mit Beta-Thalassämie **in der deutschen Gesamtbevölkerung von 18.756 Patienten** (95 %-KI: [17.549; 20.025]) (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Ein-Jahres-Prävalenz erwachsener Patienten mit Beta-Thalassämie in Deutschland im Jahr 2018

Quelle (Jahr)	Prävalenzrate (erwachsene Patienten pro 100.000 Erwachsene in Deutschland [95 %-KI] <sup>(1)</sup> )	Ein-Jahres-Prävalenz in Deutschland <sup>(2)</sup> (Anzahl Patienten [95 %-KI] <sup>(1)</sup> )
InGef GKV-Routinedatenanalyse (2018) [53]	27,05 [25,31; 28,88]	18.756 [17.549; 20.025]
Beta-Thalassämie-Diagnose: ICD-10 D56.1 oder D56.3 <sup>(1)</sup> Berechnet nach Clopper und Pearson <sup>(2)</sup> Berechnung basierend auf 69.338.003 Erwachsenen in Deutschland im Jahr 2018 und einer Prävalenzrate von 27,05/100.000 für das Jahr 2018 [52]		
ICD-10 = <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10</i> ; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; InGef = Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; KI = Konfidenzintervall		

### Inzidenz der Beta-Thalassämie in Deutschland

Auch hinsichtlich der Inzidenz handelt es sich bei der GKV-Routinedatenanalyse des InGef um die aktuellste und bestmögliche Evidenz. Bei 211 Patienten wurde im Jahr 2018 eine Beta-Thalassämie neu diagnostiziert. Basierend auf der Anzahl Erwachsener in Deutschland im Jahr 2018 wurde ausgehend von der Inzidenzrate von 8,16/100.000<sup>4</sup> (95 %-KI: [7,09; 9,33]) für das Jahr 2018 die absolute Anzahl an Patienten mit neu diagnostizierter Beta-Thalassämie berechnet.

Hieraus ergibt sich für das Jahr 2018 eine geschätzte Inzidenz erwachsener Patienten mit **Beta-Thalassämie in der deutschen Gesamtbevölkerung von 5.658 Patienten** (95 %-KI: [4.916; 6.469]) (siehe Tabelle 3-4). Da sich schwere Formen der Beta-Thalassämie bereits im frühen Kindesalter äußern, ist davon auszugehen, dass es sich bei den hier berichteten Neuerkrankungen ausschließlich um milde Formen der Beta-Thalassämie (z. B. *Beta-Thalassaemia minor*) handelt.

<sup>4</sup> 211 Patienten in der Stichprobe von 2.588.278 erwachsenen Patienten, die von 2013 bis 2017 durchgängig versichert oder im Jahr 2018 verstorben waren

Tabelle 3-4: Inzidenz erwachsener Patienten mit Beta-Thalassämie in Deutschland im Jahr 2018

Quelle (Jahr)	Inzidenzrate (erwachsene Patienten pro 100.000 Erwachsene in Deutschland [95 %-KI] <sup>(1)</sup> )	Inzidenz in Deutschland <sup>(2)</sup> (Anzahl Patienten [95 %-KI] <sup>(1)</sup> )
InGef GKV-Routinedatenanalyse (2018) [53]	8,16 [7,09; 9,33]	5.658 [4.916; 6.469]
Beta-Thalassämie-Diagnose: ICD-10 D56.1 oder D56.3 <sup>(1)</sup> Berechnet nach Clopper und Pearson <sup>(2)</sup> Berechnung basierend auf 69.338.003 Erwachsenen in Deutschland im Jahr 2018 und einer Inzidenzrate von 8,16/100.000 für das Jahr 2018 [52]		
ICD-10 = <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10</i> ; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; InGef = Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; KI = Konfidenzintervall		

### Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Beta-Thalassämie ist eine angeborene Erkrankung mit unterschiedlichen Ausprägungen des Schweregrads. Das Auftreten der ersten Symptome richtet sich primär nach der vorhandenen Restaktivität des Beta-Globin-Gens (vgl. Klinisches Bild / natürlicher Verlauf auf S. 18 ff). Hierbei gilt: Je geringer die Restaktivität ist, desto früher treten Symptome auf. Patienten mit *Beta-Thalassaemia major* werden i. d. R. im ersten Lebensjahr symptomatisch und sind infolgedessen bereits frühzeitig auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen, während Patienten mit schwerer *Beta-Thalassaemia intermedia* meist erst im Alter von zwei bis sechs Jahren eine entsprechende Symptomatik einschließlich der Notwendigkeit von regelmäßigen EK-Transfusionen entwickeln [1, 54]. Im Gegensatz dazu sind Patienten mit *Beta-Thalassaemia minor* oder milder *Beta-Thalassaemia intermedia* auch noch im Erwachsenenalter asymptomatisch und dadurch klinisch unauffällig.

Entsprechend der hier beschriebenen Charakteristik der Erkrankung steigt die Prävalenz der Beta-Thalassämie bereits im Säuglings- und Kleinkindalter sehr stark an und erreicht ab einer Altersstufe von ca. acht bis zehn Jahren ein vergleichsweise stabiles Niveau [50, 51, 55]. Aufgrund der bisher eher geringeren Lebenserwartung von Beta-Thalassämie-Patienten im Vergleich zu gesunden Personen beginnt die Prävalenz in den Altersstufen ab 50 Jahren wieder abzunehmen [55]. Es ist aber davon auszugehen, dass Patienten aufgrund der verbesserten Versorgungssituation zukünftig auch häufiger das Rentenalter erreichen werden und damit die Prävalenz der Beta-Thalassämie auch im fortgeschrittenen Alter auf einem höheren Niveau verbleibt. In der untersuchten Stichprobe von erwachsenen Patienten mit Beta-Thalassämie in der GKV lag das mediane Alter bei 49 Jahren, der jüngste eingeschlossene Patient war 18 Jahre, der Älteste 90 Jahre (siehe auch Tabelle 3-5). Hinsichtlich dieser Auswertung ist zu beachten, dass auch Patienten mit milden Formen der Beta-Thalassämie (*Beta-Thalassaemia minor* und milde Formen der *Beta-Thalassaemia intermedia*) in dieser Stichprobe enthalten sind, sodass das mediane und maximale Alter hinsichtlich der Patienten mit schwerer Beta-Thalassämie tendenziell überschätzt ist. Dies spiegelt sich auch in einem geringeren medianen Alter der Patienten mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie wider, welches in der untersuchten Stichprobe bei 37,5 Jahren lag [53].

Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz der Beta-Thalassämie sind aufgrund der genetischen Ursache nicht zu erwarten; männliche und weibliche Patienten sind in etwa gleichem Maße von der Erkrankung betroffen [50, 51, 55]. In Tabelle 3-5 ist die Alters- und Geschlechtsstruktur von Patienten mit Beta-Thalassämie in der untersuchten Stichprobe des InGef für das Jahr 2018 dargestellt. In der hier untersuchten Stichprobe war der Anteil an weiblichen Patienten tendenziell höher als der Anteil männlicher Patienten [53]. Eine mögliche Erklärung kann die geringe Größe der Stichprobe sein.

Tabelle 3-5: Hochrechnung der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz der Erwachsenen mit Beta-Thalassämie in Deutschland im Jahr 2018

Erwachsene in Deutschland	Männer	Frauen	Gesamt
Prävalenz Beta-Thalassämie [Anzahl Patienten (%) <sup>(1)</sup> ]	7.862 (41,92)	10.893 (58,08)	18.756
Alter [Jahre]			
Mittelwert (SD)	51,47 (18,26)	47,67 (16,99)	49,26 (17,62)
Median (Min; Max)	51,00 (18; 88)	46,00 (19; 90)	49,00 (18; 90)
Beta-Thalassämie-Diagnose: ICD-10 D56.1 oder D56.3			
<sup>(1)</sup> Prozentualer Anteil basierend auf Ergebnissen der Stichprobe der InGef-Datenbank; in 2018 durchgängig in der GKV versicherte (oder verstorbene) Erwachsene			
ICD-10 = <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10</i> ; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; InGef = Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; Max. = Maximum; Min. = Minimum; SD = Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )			

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

Die Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz der Beta-Thalassämie in Deutschland wird vermutlich stark durch die Migration von Patienten und Merkmalsträgern aus endemischen Regionen geprägt. Nur ein geringfügiger Anteil der deutschstämmigen Bevölkerung ist Patient/Merkmalsträger. Ein Großteil der jetzigen Patienten in Deutschland stammt entweder aus endemischen Regionen, insbesondere aus Südeuropa oder der Türkei, oder hat Vorfahren aus diesen Regionen [50, 51, 56].

Durch die Flüchtlingsbewegung aus besonders betroffenen Kriegsregionen des Nahen und Mittleren Ostens (z. B. Syrien, Iran, Afghanistan) seit 2015 ist ein Anstieg der Prävalenz in Deutschland möglich [57]. Da die zukünftige Migrationsbewegung nicht sicher prognostiziert werden kann, ist auch die zukünftige Entwicklung der Prävalenz der Beta-Thalassämie nicht exakt abschätzbar.

Unter Berücksichtigung der dargelegten Unsicherheiten ist die Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der Beta-Thalassämie in Deutschland nicht sicher prognostizierbar. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Inzidenz und Prävalenz in den nächsten fünf Jahren konstant entwickeln (siehe Tabelle 3-6). Durch den möglichen migrationsbedingten Zuwachs stellt diese Annahme möglicherweise eine Unterschätzung dar.

Tabelle 3-6: Vorausberechnung der Inzidenz und Prävalenz von erwachsenen Patienten mit Beta-Thalassämie in Deutschland

Jahr	Vorausberechnung der Inzidenz <sup>(1)</sup>	Vorausberechnung der Prävalenz <sup>(1)</sup>
2018 <sup>(2)</sup>	5.658	18.756
2019	5.658	18.756
2020	5.658	18.756
2021	5.658	18.756
2022	5.658	18.756
2023	5.658	18.756
2024	5.658	18.756

Beta-Thalassämie-Diagnose: ICD-10 D56.1 oder D56.3  
<sup>(1)</sup> bezogen auf erwachsene Einwohner in Deutschland  
<sup>(2)</sup> Schätzungen für 2018 basierend auf GKV-Routinedatenanalyse des InGef [53]

ICD-10 = *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10*; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10 = *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10*; InGef = Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Luspatercept (Reblozyl®)	193 – 341	171 – 301
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

#### Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Luspatercept in Teilanwendungsgebiet A umfasst, wie im Abschnitt Charakterisierung der Zielpopulation auf S. 31 beschrieben, erwachsene Patienten mit einer transfusionsabhängigen Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist.

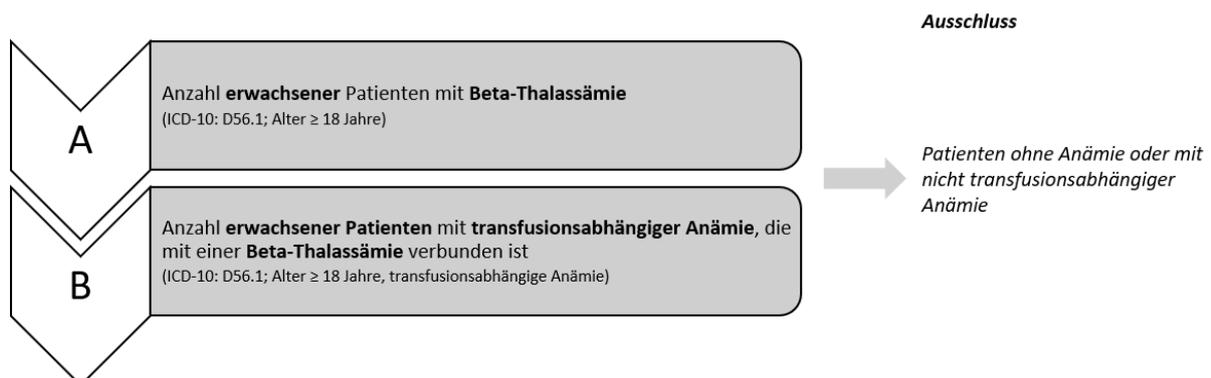
Grundlage für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ist die von Celgene in Auftrag gegebene GKV-Routinedatenanalyse (zur Datenbasis und Methodik siehe Abschnitt 3.2.3), um eine möglichst aktuelle und valide Patientenzahl abzuleiten. Weitere publizierte, valide Angaben liegen zum aktuellen Zeitpunkt für Deutschland nicht vor und Auswertungen aus Beta-Thalassämie-Registern sind bislang nicht möglich.

Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgt über die im Folgenden dargestellten Teilschritte (siehe auch Abbildung 3-5):

**Schritt A** bezieht sich auf die Schätzung der Ein-Jahres-Prävalenz, die als Ausgangspunkt für die Herleitung der Größe der Zielpopulation herangezogen wird. Im Anwendungsgebiet von Luspatercept sind nur Patienten mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie enthalten, sodass, im Gegensatz zur Vorgehensweise in Abschnitt 3.2.3, Patienten mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie (z. B. ICD-10 D56.3 „Thalassämie-Erbanlage“) nicht weiter berücksichtigt werden. Als Ausgangsbasis für die Herleitung der Zielpopulation wird daher die Ein-Jahres-Prävalenz der Patienten mit dem Diagnosecode ICD-10 D56.1 („Beta-Thalassämie“) herangezogen.

Da sich die von InGef durchgeführten Auswertungen von GKV-Routinedaten bereits auf Patienten  $\geq 18$  Jahren beschränken, ist eine weitere Eingrenzung entsprechend der Zielpopulation auf Erwachsene nicht notwendig.

In **Schritt B** wird die Zielpopulation auf Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie beschränkt. Hierfür wurden im Rahmen der Kassendatenanalyse solche erwachsenen Beta-Thalassämie-Patienten identifiziert, die regelmäßig mit EK-Transfusionen versorgt wurden.



ICD-10 = *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10*

Abbildung 3-5: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation

### **Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Nachfolgend sind die Ergebnisse der beiden Teilschritte A und B dargestellt und detailliert beschrieben. Eine Übersicht der Ergebnisse ist in Tabelle 3-9 dargestellt. Die Berechnung erfolgt ungerundet mithilfe von Microsoft<sup>®</sup> Excel [58]. Die im Dossier dargestellten Zahlen wurden jeweils auf ganze Zahlen gerundet. Bei der Kalkulation der einzelnen Schritte wird jeweils die Untergrenze der Spanne des Ausgangswerts mit der Untergrenze der Spanne des jeweils nächsten Schrittes multipliziert; die Berechnung der Obergrenze erfolgt analog.

Für die Umrechnung von der erwachsenen Gesamtbevölkerung auf die erwachsene GKV-Population wurde in einem letzten Schritt folgende Formel und die letztverfügbaren demografischen Angaben der GBE des Bundes aus 2018 herangezogen [52, 59]:

$$\frac{\text{Anzahl erwachsene Patienten in der GKV} = \frac{\text{Gesamtzahl erwachsene GKV-Versicherte}}{\text{erwachsene Gesamtbevölkerung}} \times \text{Anzahl erwachsene Patienten in der Gesamtbevölkerung}$$

#### A. Anzahl erwachsener Patienten mit Beta-Thalassämie (Deutschland)

In Schritt A der Herleitung der Zielpopulation von Luspatercept wurde die Prävalenz erwachsener Patienten mit Beta-Thalassämie geschätzt. Das Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst nur solche Patienten, die aufgrund ihrer Beta-Thalassämie behandlungsbedürftig sind, d. h. Symptome der Erkrankung aufweisen. Die Herleitung der Zielpopulation von Luspatercept geht daher von der Prävalenz der Beta-Thalassämie-Patienten mit Diagnosecode D56.1 aus.

In der untersuchten Stichprobe der GKV-Routinedatenanalyse wurden 573 prävalente Patienten mit Beta-Thalassämie (ICD-10 D56.1) im Jahr 2018 identifiziert. Daraus ergibt sich eine Prävalenzrate von 17,28 (95 %-KI: [15,90; 18,76]) und eine absolute Anzahl von **11.982** erwachsenen Patienten mit Beta-Thalassämie (ICD-10 D56.1) in Deutschland (95 %-KI: [11.025; 13.008]) (vgl. Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation – Schritt A

Analyseschritt	Anzahl Patienten in Datenbank <sup>(1)</sup>	Relativer Anteil an vorherigem Schritt	Anzahl Patienten in der Zielpopulation (deutsche Gesamtbevölkerung) [95 %-KI] <sup>(2)</sup>
A. Anzahl erwachsener Patienten mit Beta-Thalassämie	573	/	11.982 [11.025; 13.008]
Beta-Thalassämie-Diagnose: ICD-10 D56.1 <sup>(1)</sup> GKV-Routinedatenanalyse des InGef (2018) [53] <sup>(2)</sup> berechnet nach Clopper und Pearson  ICD-10 = <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10</i> ; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; InGef = Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; KI = Konfidenzintervall			

#### B. Anzahl erwachsener Patienten mit Beta-Thalassämie mit transfusionsabhängiger Anämie (Deutschland)

Im zweiten Schritt der Herleitung der Zielpopulation wird die Anzahl derjenigen erwachsenen Patienten mit Beta-Thalassämie ermittelt, die auf EK-Transfusionen angewiesen sind (transfusionsabhängige Beta-Thalassämie). Im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse wurde die Transfusionsabhängigkeit mithilfe der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) für EK-

Transfusionen (OPS 8-800.c „Erythrozytenkonzentrat) bzw. der Sonder-PZN für EK-Transfusionen (02567484 „Erythrozytenkonzentrate ohne PZN“) bestimmt. Ein Patient galt als transfusionsabhängig, wenn er innerhalb von 24 Wochen mindestens sechs EK-Transfusionen erhalten hatte. Diese Definition der Transfusionsabhängigkeit stellt in dem vorliegenden Analyseschritt die Obergrenze dar.

Es ist davon auszugehen, dass Patienten mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie in aller Regel neben einem regelmäßigen Transfusionsbedarf zusätzlich eine Eisenchelatherapie erhalten, um die negativen Auswirkungen der sekundären Häm siderose auszugleichen (vgl. Therapie der Beta-Thalassämie auf S. 23 f.). Entsprechend wurde als konservativere Schätzung ein Patient als transfusionsabhängig gewertet, der innerhalb von 24 Wochen mindestens sechs EK-Transfusionen erhalten hatte und mindestens eine Verschreibung einer Eisenchelatherapie erhielt. Diese Definition der Transfusionsabhängigkeit stellt in dem vorliegenden Analyseschritt die Untergrenze dar. Die Therapie mit Eisenchelatoren wurde anhand der jeweiligen ATC-Codes in Deutschland zugelassener Arzneimittel erhoben (V03AC01: Deferoxamin; V03AC02: Deferipron; V03AC03: Deferasirox) [31-33].

In der vorliegenden Stichprobe erhielten 15 Patienten (2,62 %) regelmäßig EK-Transfusionen (Obergrenze), von denen 10 (1,75 %) zudem mit einer Eisenchelatherapie behandelt wurden (Untergrenze). Entsprechend wurden 10 bis 15 Beta-Thalassämie-Patienten als transfusionsabhängig bewertet.

Aufgrund der geringen Patientenzahl unterliegt diese Angabe einer gewissen Unsicherheit. Nach Rücksprache mit praktizierenden Ärzten wird ein solcher geringer Anteil aber generell als plausible Größenordnung eingestuft. Dies basiert einerseits auf einem nicht unerheblichen Anteil an Patienten mit nicht transfusionsabhängiger *Beta-Thalassaemia intermedia*, die auch über ICD-10 D56.1 kodiert werden, und andererseits auf möglichen Kodierfehlern, die aus der Systematik der verwendeten Kodier-Softwares resultieren können. So wird im Zuge der Kodierung unter dem Schlagwort „Beta-Thalassämie“ oftmals der Diagnosecode D56.1 vorgeschlagen. Folglich wird möglicherweise eine gewisse Anzahl an Patienten mit Beta-Thalassämie-Erbanlage ohne Erkrankungssymptome, die korrekterweise unter D56.3 („Thalassämie-Erbanlage, inkl. Thalassämie (Beta) minor“) kodiert werden müsste, unter D56.1 kodiert. Diese Schlagwortsuche kann eine korrekte Kodierung als D56.3 somit beeinträchtigen.

Insgesamt liegt der Anteil transfusionsabhängiger Patienten somit bei **1,75 – 2,62 %**. Bezogen auf die in Schritt A ermittelte Anzahl der Patienten ergibt sich damit eine Anzahl von **193 – 341 erwachsenen Beta-Thalassämie-Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie in Deutschland** (vgl. Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation – Schritt B

Analyseschritt	Anzahl Patienten in Datenbank <sup>(1)</sup>	Relativer Anteil an vorherigem Schritt	Anzahl Patienten in der Zielpopulation (deutsche Gesamtbevölkerung) [95 %-KI] <sup>(2)</sup>
A. Anzahl erwachsener Patienten mit Beta-Thalassämie	573	/	11.982 [11.025; 13.008]
<b>B. Anzahl erwachsener Patienten mit Beta-Thalassämie mit</b>			
<i>a) regelmäßigem Transfusionsbedarf</i>	15/573	2,62 %	314 [289; 341]
<i>b) regelmäßigem Transfusionsbedarf und Eisenchelatherapie</i>	10/573	1,75 %	210 [193; 228]
<b><u>transfusionsabhängiger Anämie</u></b>			<b>193 – 341</b>
Beta-Thalassämie-Diagnose: ICD-10 D56.1 (1) GKV-Routinedatenanalyse des InGef (2018) [53] (2) berechnet nach Clopper und Pearson  ICD-10 = <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10</i> ; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; InGef = Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; KI = Konfidenzintervall			

Anzahl Patienten in der Zielpopulation in der GKV

Im Jahr 2018 waren 88,4 % der erwachsenen Bevölkerung in der GKV versichert (61.293.899/69.338.000) [52, 59]. Für das vorliegende Anwendungsgebiet A ergibt sich damit für die **GKV** eine Anzahl von **171 – 301 Patienten<sup>5</sup> in der Zielpopulation von Luspatercept**.

<sup>5</sup> Anzahl Patienten in der Zielpopulation von Luspatercept in der GKV („193 – 341“ × Anteil erwachsener GKV-Patienten (88,4 %) = 171 – 301)

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Luspatercept (Reblozyl®)	Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist	Beträchtlich	171 – 301
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (vgl. Abschnitt 3.2.4). Eine weitere Aufteilung der Zielpopulation erfolgt nicht, da sich aus den in Modul 4 A dargestellten Daten keine Hinweise auf einen zwischen Patientengruppen unterschiedlichen Zusatznutzen ergeben haben. Entsprechend der Angaben in Abschnitt 4.4.2 des Moduls 4 A liegt somit für die gesamte Zielpopulation ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

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

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

### **Beschreibung der Erkrankung; therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

Informationen zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs basieren auf Publikationen, die im Rahmen einer orientierenden Recherche identifiziert wurden. Dabei wurden insbesondere aktuelle Leitlinien und Publikationen mit Relevanz für den deutschen Versorgungskontext berücksichtigt.

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Für die Charakterisierung der Zielpopulation wurde die Produktinformation von Luspatercept (Reblozyl®) zugrunde gelegt.

### **Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung**

Die Abschätzung zur Prävalenz und Inzidenz der Beta-Thalassämie stützt sich auf die von Celgene in Auftrag gegebene und vom InGef durchgeführte Analyse von GKV-Routinedaten. Die im Rahmen dieser Auswertung von Versichertendaten bestimmten Inzidenz- und Prävalenzrate wurde auf die Anzahl an GKV-Versicherten bzw. Einwohnern in Deutschland für das entsprechende Jahr übertragen.

Angaben zur deutschen Bevölkerung und zur Anzahl GKV-Versicherter wurden den offiziellen Statistiken bei GBE Bund ([www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)) entnommen:

- Bevölkerung in Deutschland: Bevölkerung im Jahresdurchschnitt für 2018 (Grundlage Zensus 2011)
- GKV-Versicherte: Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl)

### **Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

Die Herleitung der Zielpopulation basiert auf den Ergebnissen zur Abschätzung der Prävalenz der Beta-Thalassämie in Abschnitt 3.2.3, wobei nur Patienten mit einer ICD-10 D56.1-Diagnose berücksichtigt wurden (Schritt A). In einem weiteren Schritt B wurde die Population entsprechend dokumentierter Behandlungen weiter auf die Zielpopulation eingegrenzt. Die Übertragung der Anzahl der gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland erfolgte unter Berücksichtigung aktueller offizieller Statistiken bei GBE Bund, analog zur Hochrechnung der Inzidenz und Prävalenz in Abschnitt 3.2.3.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgte mithilfe von Microsoft® Excel. Das verwendete Modell ist zur besseren Nachvollziehbarkeit der einzelnen Berechnungsschritte hinterlegt.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) (2016): Leitlinie AWMF 025/017 Thalassämie. [Zugriff: 05.06.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-017l\\_S1\\_Thalassaemie\\_2016-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-017l_S1_Thalassaemie_2016-07.pdf).
2. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V (2014): Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 3rd Edition. [Zugriff: 31.05.2019]. URL: <https://thalassaemia.org.cy/download/guidelines-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-3rd-edition-2014-english/?wpdmdl=3243&refresh=5cf14a0223b5d1559316994>.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2019): Beta Thalassämie Leitlinie. [Zugriff: 31.05.2019]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@view/pdf/20180918-051944.pdf>.
4. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD (2018): Thalassaemia. Lancet (London, England); 391(10116):155-67.
5. Ribeil JA, Arlet JB, Dussiot M, Moura IC, Courtois G, Hermine O (2013): Ineffective erythropoiesis in beta -thalassemia. ScientificWorldJournal; 2013:394295.
6. Origa R (2018): Beta-Thalassaemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al.: GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
7. United Kingdom Thalassaemia Society (2016): Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK. [Zugriff: 06.09.2018]. URL: <https://ukts.org/wp-content/uploads/2019/12/Standards-2016final.pdf>.
8. Dussiot M, Maciel TT, Fricot A, Chartier C, Negre O, Veiga J, et al. (2014): An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in  $\beta$ -thalassaemia. Nature Medicine; 20(4):398-407.
9. Suragani RNVS, Cadena SM, Cawley SM, Sako D, Mitchell D, Li R, et al. (2014): Transforming growth factor- $\beta$  superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. Nature Medicine; 20(4):408-14.
10. Hattangadi SM, Wong P, Zhang L, Flygare J, Lodish HF (2011): From stem cell to red cell: regulation of erythropoiesis at multiple levels by multiple proteins, RNAs, and chromatin modifications. Blood; 118(24):6258-68.
11. Zivot A, Lipton JM, Narla A, Blanc L (2018): Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. Molecular medicine (Cambridge, Mass); 24(1):11.
12. Origa R (2017):  $\beta$ -Thalassaemia. Genet Med; 19(6):609-19.
13. Taher A, Musallam K, Cappellini MD (2017): Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT). 2nd Edition. [Zugriff: 16.01.2020]. URL: <https://thalassaemia.org.cy/download/guidelines-for-the-management-of-non-transfusion-dependent-thalassaemias-2nd-edition/?wpdmdl=7755&masterkey=5bd09b68c6689>.

14. Kohne E (2011): Hämoglobinopathien. Dtsch Arztebl International; 108(31-32):532-40.
15. Tallen G (2018): Sichelzellkrankheit (Sichelzellanämie). [Zugriff: 08.01.2019]. URL: [https://www.kinderblutkrankheiten.de/content/e97222/e96941/e96942/e100551/e103862/Sichelzellkrankheit\\_aktuell.pdf](https://www.kinderblutkrankheiten.de/content/e97222/e96941/e96942/e100551/e103862/Sichelzellkrankheit_aktuell.pdf).
16. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) (2014): Leitlinie AWMF 025/016 Sichelzellkrankheit. [Zugriff: 17.10.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-016l\\_S2k\\_Sichelzellkrankheit\\_2014-12\\_abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-016l_S2k_Sichelzellkrankheit_2014-12_abgelaufen.pdf).
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2010): Sichelzellkrankheiten. [Zugriff: 01.04.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellkrankheiten/@@guideline/html/index.html>.
18. U.S. Department of Health and Human Services (2014): Evidence-based Management of Sickle Cell Disease Expert Panel Report, 2014. [Zugriff: 02.04.2020]. URL: [https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/sickle-cell-disease-report%20020816\\_0.pdf](https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/sickle-cell-disease-report%20020816_0.pdf).
19. World Health Organization (WHO) (2020): Health Topics Anaemia. [Zugriff: 17.01.2020]. URL: <http://www.who.int/topics/anaemia/en/>.
20. Shah FT, Sayani F, Trompeter S, Drasar E, Piga A (2019): Challenges of blood transfusions in  $\beta$ -thalassemia. Blood Reviews; 37:100588.
21. Thalassaemia International Federation (TIF) (2020): A Normal Life by Miriam Lauria. [Zugriff: 27.02.2020]. URL: <https://thalassaemia.org.cy/de/patients-stories/a-normal-life-by-miriam-lauria/>.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2020): Real stories from people living with thalassemia. [Zugriff: 27.02.2020]. URL: <https://www.cdc.gov/ncbddd/thalassemia/stories.html>.
23. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini M, Del Vecchio G, et al. (2004): Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica; 89(10):1187-93.
24. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) (2015): Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien. [Zugriff: 31.05.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-029l\\_S2k\\_sekund%C3%A4re\\_Eisen%C3%BCberladung\\_bei\\_angeborenen\\_An%C3%A4mien\\_2015-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-029l_S2k_sekund%C3%A4re_Eisen%C3%BCberladung_bei_angeborenen_An%C3%A4mien_2015-07.pdf).
25. Taher AT, Cappellini MD (2018): How I manage medical complications of  $\beta$ -thalassemia in adults. Blood; 132(17):1781-91.
26. Sobota A, Yamashita R, Xu Y, Trachtenberg F, Kohlbry P, Kleinert DA, et al. (2011): Quality of life in thalassemia: a comparison of SF-36 results from the thalassemia longitudinal cohort to reported literature and the US norms. Am J Hematol; 86(1):92-5.
27. Blood and Beyond (2020): Rethinking blood use in Europe to improve outcomes for patients. [Zugriff: 13.05.2020]. URL: [https://media.bloodandbeyond.com/wp-content/uploads/BloodandBeyond\\_Rethinking\\_blood\\_use\\_in\\_Europe.pdf](https://media.bloodandbeyond.com/wp-content/uploads/BloodandBeyond_Rethinking_blood_use_in_Europe.pdf).

28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Betibeglogene Autotemcel (Zynteglo™). [Zugriff: 01.04.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-506/2020-03-24\\_Wortprotokoll\\_CD34+\\_D-497.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-506/2020-03-24_Wortprotokoll_CD34+_D-497.pdf).
29. bluebird bio (Germany) GmbH (2019): Zynteglo 1,2 –  $20 \times 10^6$  Zellen/ml Infusionsdispersion; Fachinformation. Stand: Mai 2019 [Zugriff: 29. Mai 2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Davis BA, O'Sullivan C, Jarritt PH, Porter JB (2004): Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood*; 104(1):263-9.
31. Novartis Pharma (2003): Desferal®; Fachinformation. Stand: März 2020 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Novartis Pharma (2006): EXJADE® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2019 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Apotex B.V. (1999): Ferriprox 500 mg/1000 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2019 [Zugriff: 12.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (2019): Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2016/2017 Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG. [Zugriff: 23.08.2019]. URL: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2016-2017.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2016-2017.pdf?__blob=publicationFile&v=3).
35. Vamvakas EC, Blajchman MA (2009): Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood*; 113(15):3406-17.
36. Bundesärztekammer (BÄK) (2017): Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie). [Zugriff: 20.01.2020]. URL: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Richtlinie\\_Haemotherapie\\_E\\_A\\_2019.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Richtlinie_Haemotherapie_E_A_2019.pdf).
37. Bundesärztekammer (BÄK) (2014): Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014. [Zugriff: 20.01.2020]. URL: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/QLL\\_Haemotherapie\\_2014.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf).
38. Messina G, Colombo E, Cassinerio E, Ferri F, Curti R, Altamura C, et al. (2008): Psychosocial aspects and psychiatric disorders in young adult with thalassemia major. *Internal and emergency medicine*; 3(4):339-43.
39. Gollo G, Savioli G, Balocco M, Venturino C, Boeri E, Costantini M, et al. (2013): Changes in the quality of life of people with thalassemia major between 2001 and 2009. *Patient Prefer Adherence*; 7:231-6.
40. Cappellini MD, Kattamis A, Viprakasit V, Sutcharithchan P, Pariseau J, Laadem A, et al. (2019): Quality of life in patients with  $\beta$ -thalassemia: A prospective study of transfusion-dependent and non-transfusion-dependent patients in Greece, Italy, Lebanon, and Thailand. *American Journal of Hematology*; 94(10):E261-E4.
41. Floris F, Comitini F, Leoni G, Moi P, Morittu M, Orecchia V, et al. (2018): Quality of life in Sardinian patients with transfusion-dependent Thalassemia: a cross-sectional study. *Quality of Life Research*; 27(10):2533-9.

42. Tubman VN, Fung EB, Vogiatzi M, Thompson AA, Rogers ZR, Neufeld EJ, et al. (2015): Guidelines for the Standard Monitoring of Patients With Thalassemia: Report of the Thalassemia Longitudinal Cohort. *J Pediatr Hematol Oncol*; 37(3):e162-e9.
43. Baer K, Cioffi G, Butler C (2013): A guide to living with thalassemia. [Zugriff: 27.02.2020]. URL: <http://www.cooleysanemia.org/updates/pdf/GuideToLivingWithThalassemia.pdf>.
44. Celgene (2020): Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2020 [Zugriff: 09.07.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
45. European Medicines Agency (EMA) (2020): Reblozyl: EPAR - Product information. [Zugriff: 09.07.2020]. URL: [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).
46. Ameen R, Al-Shemmari S, Al-Humood S, Chowdhury RI, Al-Eyaadi O, Al-Bashir A (2003): RBC alloimmunization and autoimmunization among transfusion-dependent Arab thalassemia patients. *Transfusion*; 43(11):1604-10.
47. Adam S, Afifi H, Thomas M, Magdy P, El-Kamah G (2017): Quality of Life Outcomes in a Pediatric Thalassemia Population in Egypt. *Hemoglobin*; 41(1):16-20.
48. Thavorncharoensap M, Torcharus K, Nuchprayoon I, Riewpaiboon A, Indaratna K, Ubol BO (2010): Factors affecting health-related quality of life in Thai children with thalassemia. *BMC blood disorders*; 10:1.
49. Weatherall DJ (2010): The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*; 115(22):4331-6.
50. Cario H, Stahnke K, Kohne E (1999): Beta-Thalassämie in Deutschland. Ergebnisse der kooperativen Beta-Thalassämie-Studie. *Klin Padiatr*; 211(6):431-7.
51. Cario H, Stahnke K, Sander S, Kohne E (2000): Epidemiological situation and treatment of patients with thalassemia major in Germany: results of the German multicenter beta-thalassemia study. *Ann Hematol*; 79(1):7-12.
52. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2019): Bevölkerung im Jahresdurchschnitt. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011). [Zugriff: 23.03.2020]. URL: [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de).
53. Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) (2020): Studienbericht Epidemiologie und Charakteristika von Patienten mit Beta-Thalassämie in Deutschland.
54. Cario H, Grüneberg I (2018): Beta (β) –Thalassämie. [Zugriff: 24.01.2019]. URL: <https://www.kinderblutkrankheiten.de/content/e97222/e96941/e96942/e104986/e106654/Thalassmie.pdf>.
55. National Haemoglobinopathy Registry (NHR) (2019): Annual Report 2018/19. [Zugriff: 08.11.2019]. URL: [http://nhr.mdsas.com/wp-content/uploads/2019/06/NHR\\_AnnualReport201819.pdf](http://nhr.mdsas.com/wp-content/uploads/2019/06/NHR_AnnualReport201819.pdf).
56. Kohne E, Kleihauer E (2010): Hemoglobinopathies: a longitudinal study over four decades. *Dtsch Arztebl Int*; 107(5):65-71.
57. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2019): Schutzsuchende nach ausgewählten Staatsangehörigkeiten. [Zugriff: 08.11.2019]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Grafik/Statistisch/migration-schutzsuchende-staatsangehoerigkeit.png?\\_\\_blob=poster](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Grafik/Statistisch/migration-schutzsuchende-staatsangehoerigkeit.png?__blob=poster).

58. Celgene GmbH (2020): Excel-Modell zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation im Anwendungsgebiet  $\beta$ -Thalassämie in der Nutzenbewertung von Luspatercept (Reblozyl®).
59. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2020): Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). [Zugriff: 27.03.2020]. URL: [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Luspatercept (Reblozyl®)	Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist	Kontinuierlich Einmal alle drei Wochen	17	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend <sup>(1)</sup>	-	-	-	-
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p><sup>(1)</sup> Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer von Luspatercept basieren auf der Produktinformation Reblozyl® [1, 2].

Bei der Indikation Beta-Thalassämie handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Daher wird von einer Dauertherapie ausgegangen. Die Kosten werden dementsprechend für einen Jahreszeitraum ausgewiesen.

Da in der Produktinformation keine maximale Therapiedauer für Luspatercept angegeben ist und es sich bei der Behandlung mit Luspatercept um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen.

Basierend auf der Produktinformation wird Luspatercept einmal alle drei Wochen als subkutane Injektion verabreicht. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich folglich 17 Behandlungen (= 365 Tage/21 Tage), wobei Luspatercept an jeweils einem Behandlungstag verabreicht wird (= 17 Behandlungen × 1 Behandlungstag).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Luspatercept (Reblozyl®)	Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist	Kontinuierlich Einmal alle drei Wochen	17
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Nicht zutreffend <sup>(1)</sup>	-	-	-
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p><sup>(1)</sup> Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Luspatercept (Reblozyl®)	Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist	17	Standardpatient (77 kg)	
			61,6 mg – 96,25 mg <sup>(1)</sup> (1 DSF à 75 mg – 1 DSF à 75 mg + 1 DSF à 25 mg)	1.047,2 mg – 1.636,25 mg (17 DSF à 75 mg – 17 DSF à 75 mg + 17 DSF à 25 mg)
			Durchschnittspatient in der pivotalen Zulassungsstudie BELIEVE (58 kg)	
			46,4 mg – 72,5 mg <sup>(1)</sup> (2 DSF à 25 mg – 1 DSF à 75 mg)	788,8 mg – 1.232,5 mg (34 DSF à 25 mg – 17 DSF à 75 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend <sup>(2)</sup>	-	-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p><sup>(1)</sup> Basierend auf Angaben der Produktinformation beträgt die empfohlene Dosis Luspatercept 1,0 – 1,25 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen. Im Falle eines Hb-Anstiegs &gt; 2 g/dl innerhalb von 3 Wochen Luspatercept-Behandlung ohne Transfusionen, ist die Reblozyl®-Dosis um eine Dosisstufe zu reduzieren. Die Dosis darf nicht unter 0,8 mg/kg gesenkt werden. Diesem Umstand wurde in Form einer Spanne Rechnung getragen.</p> <p><sup>(2)</sup> Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p> <p>DSF = Durchstechflasche</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Tabelle 3-13 notwendigen Angaben, wie Dosierung und Anwendungsfrequenz von Luspatercept, basieren auf der entsprechenden Produktinformation Reblozyl® [1, 2] und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr. Grundsätzlich werden zur Kostenberechnung die Erhaltungsdosierungen zugrunde gelegt.

Die empfohlene Anfangsdosis von Luspatercept ist 1,0 mg/kg, verabreicht einmal alle drei Wochen. Bei Patienten, die nach  $\geq 2$  aufeinanderfolgenden Dosen (secsh Wochen) der Anfangsdosis 1,0 mg/kg kein Ansprechen erreichen, wobei Ansprechen als Reduktion der EK-Transfusionslast um mindestens ein Drittel definiert ist, ist die Dosis auf 1,25 mg/kg zu erhöhen. Die Dosis darf nicht über die maximale Dosis von 1,25 mg/kg einmal alle drei Wochen hinaus erhöht werden.

Im Falle eines Hb-Anstiegs > 2 g/dl innerhalb von drei Wochen Behandlung ohne Transfusionen, ist die Luspatercept-Dosis um eine Dosisstufe zu reduzieren. Ist der Hb-Wert ohne Transfusionen für mindestens drei Wochen  $\geq 11,5$  g/dl, sollte mit der nächsten Dosis gewartet werden, bis der Hb-Wert  $\leq 11,0$  g/dl ist. Kommt es gleichzeitig zu einem schnellen Anstieg des Hb-Wert (> 2 g/dl innerhalb von drei Wochen ohne Transfusion), ist nach der Dosisverzögerung eine Dosisreduktion um eine Stufe (Minimum 0,8 mg/kg) zu erwägen. Die Dosis darf nicht unter 0,8 mg/kg gesenkt werden.

Basierend auf den Angaben in der Produktinformation beträgt die minimale Dosis 0,8 mg/kg Körpergewicht und die maximale Dosis 1,25 mg/kg Körpergewicht.

Die Dosierung von Luspatercept erfolgt patientenindividuell anhand des Körpergewichts. Gemäß dem Vorgehen des G-BA wird hierzu ein Unisex-Standardpatient basierend auf den aktuell verfügbaren Daten des Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung berücksichtigt. Demnach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen 77 kg [3]. In der pivotalen Studie BELIEVE waren die eingeschlossenen Patienten im Durchschnitt leichter als das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2 in Modul 4 A). Entsprechend werden zusätzlich die Kosten für Luspatercept basierend auf dem durchschnittlichen Gewicht eines Beta-Thalassämie-Patienten (58 kg) gemäß Angaben aus der Studie BELIEVE kalkuliert und dargestellt.

Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten von Luspatercept wird jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen.

Unter Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe zwischen 61,60 mg ( $= 77 \text{ kg} \times 0,8 \text{ mg/kg}$ ) bis zu 96,25 mg ( $= 77 \text{ kg} \times 1,25 \text{ mg/kg}$ ). Somit wird in der unteren Dosierungsspanne eine Durchstechflasche Luspatercept à 75 mg benötigt. In der oberen Dosierungsspanne werden eine Durchstechflasche Luspatercept à 75 mg und eine Durchstechflasche Luspatercept à 25 mg benötigt. Über ein Jahr betrachtet ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von 1.047,20 mg ( $= 61,60 \text{ mg} \times 17 \text{ Behandlungen}$ ) bis 1.636,25 mg ( $= 96,25 \text{ mg} \times 17 \text{ Behandlungen}$ ).

Unter Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichts eines erwachsenen Beta-Thalassämie-Patienten von 58 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe zwischen 46,4 mg ( $= 58 \text{ kg} \times 0,8 \text{ mg/kg}$ ) bis zu 72,5 mg ( $= 58 \text{ kg} \times 1,25 \text{ mg/kg}$ ). Somit wird in der unteren Dosierungsspanne zwei Durchstechflaschen Luspatercept à 25 mg und in der oberen Dosierungsspanne eine Durchstechflasche Luspatercept à 75 mg benötigt. Über ein Jahr betrachtet ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von 788,8 mg ( $= 46,4 \text{ mg} \times 17 \text{ Behandlungen}$ ) bis 1.232,5 mg ( $= 72,5 \text{ mg} \times 17 \text{ Behandlungen}$ ).

Der im ersten Therapiejahr anfallende Verbrauch kann aufgrund der zugelassenen Dosierung und Dosisanpassungen die Grenzen der dargestellten jährlichen Verbrauchsspanne nicht erreichen. Entsprechend der zugelassenen Anwendungsempfehlung liegt die empfohlene Anfangsdosis von Luspatercept bei 1,0 mg/kg, eine Dosissteigerung ist nicht häufiger als alle sechs Wochen, eine Dosisreduktion maximal alle drei Wochen angezeigt. Entsprechend können im ersten Therapiejahr in der unteren Dosierungsspanne maximal 16 Behandlungszyklen mit der Dosierung von 0,8 mg/kg und in der oberen Dosierungsspanne maximal 15 Behandlungszyklen mit der Dosierung von 1,25 mg/kg verabreicht werden. Die im Folgenden hergeleiteten unteren und oberen Spannenwerte der Jahrestherapiekosten stellen somit im ersten Therapiejahr jeweils eine Unter- und eine Überschätzung dar.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Luspatercept (Reblozyl®)	Reblozyl®, 75 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 DSF, PZN: 16167009  <i>Mit 16% MwSt.</i> AVP: 5.353,68 €  <i>Mit 19% MwSt.</i> AVP: 5.492,14 €	5.041,53 €  5.179,99 €
	Reblozyl®, 25 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 DSF, PZN: 16166990  <i>Mit 16% MwSt.</i> AVP: 1.821,85 €  <i>Mit 19% MwSt.</i> AVP: 1.868,97 €	1.716,62 €  1.763,74 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Nicht zutreffend <sup>(1)</sup>	-	-
<sup>(1)</sup> Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.  AVP = Apothekenverkaufspreis; DSF = Durchstechflasche; MwSt. = Mehrwertsteuer; PZN = Pharmazentralnummer;		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-14 stellen die Apothekenverkaufspreise (inkl. 16 % Mehrwertsteuer bzw. 19 %) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen dar.

### Reblozyl® Durchstechflasche 75 mg

Der vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegte Abgabepreis (ApU) beträgt zur Markteinführung 4.434€ für eine Durchstechflasche à 75 mg Luspatercept. Nach Berechnung des Großhandelszuschlags (3,15 % des ApU, maximal 37,80€ und mit einem Festzuschlag von 0,70€) und des Apothekenzuschlags (3 % des Apothekeneinkaufspreis und mit einem Festzuschlag von 8,56€) beträgt der resultierende Apothekenverkaufspreis (AVP) inkl. Mehrwertsteuer von 16 % für eine Packung à 75 mg 5.353,68€ auf Basis Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) in ihrer gültigen Fassung (AMPreisV vom 14.11.1980, zuletzt geändert durch Artikel 2 der Verordnung vom 9.10.2019). Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (aktuell 7 % aufgrund des Patentschutzes für neu zugelassene Anwendungsgebiete),
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77€ für verschreibungspflichtige Präparate).

Somit ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 5.041,53€ (= 5.353,68€ – 310,38€ – 1,77€)

Bei einem Mehrwertsteuersatz von 19 % beträgt der Apothekenverkaufspreis für eine Durchstechflasche Reblozyl® à 75 mg 5.492,14€. Somit ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 5.179,99€ (= 5.492,14€ – 310,38€ – 1,77€).

**Reblozyl® Durchstechflasche 25 mg**

Der vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegte Abgabepreis (ApU) beträgt zur Markteinführung 1.478€ für eine Durchstechflasche à 25 mg Luspatercept. Nach Berechnung des Großhandelszuschlags (3,15 % des ApU, maximal 37,80€ und mit einem Festzuschlag von 0,70€) und des Apothekenzuschlags (3 % des Apothekeneinkaufspreis und mit einem Festzuschlag von 8,56€) beträgt der resultierende AVP inkl. Mehrwertsteuer von 16 % für eine Packung à 25 mg 1.821,85€ auf Basis der AMPreisV. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (aktuell 7 % aufgrund des Patentschutzes für neu zugelassene Anwendungsgebiete),
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77€ für verschreibungspflichtige Präparate).

Somit ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 1.716,62€ (= 1.821,85€ – 103,46€ – 1,77€).

Bei einem Mehrwertsteuersatz von 19 % beträgt der Apothekenverkaufspreis für eine Durchstechflasche Reblozyl® à 25 mg 1.868,97€. Somit ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 1.763,74€ (= 1.868,97€ – 103,46€ – 1,77€).

Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Arzneimittelkosten

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apotheken-abgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Luspatercept (Reblozyl®)	<b>Standardpatient (77 kg) – untere Spanne</b>			
	Reblozyl®, 75 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 DSF, PZN: 16167009			
	Mit 16 % MwSt. AVP: 5.353,68 €	5.041,53 €	17 DSF	85.706,01 €
	Mit 19 % MwSt. AVP: 5.492,14 €	5.179,99 €	17 DSF	88.059,83 €
	<b>Standardpatient (77 kg) – obere Spanne</b>			
	Reblozyl®, 75 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 DSF, PZN: 16167009			
Mit 16 % MwSt. AVP: 5.353,68 €	5.041,53 €	17 DSF	85.706,01 €	
Mit 19 % MwSt. AVP: 5.492,14 €	5.179,99 €	17 DSF	88.059,83 €	

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apotheken-abgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
	Reblozyl <sup>®</sup> , 25 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 DSF, PZN: 16166990			
	<i>Mit 16 % MwSt.</i>	1.716,62 €	17 DSF	29.182,54 €
	AVP: 1.821,85 €			
	<i>Mit 19 % MwSt.</i>	1.763,74 €	17 DSF	29.983,58 €
	AVP: 1.868,97 €			
	Arzneimittelkosten Luspatercept obere Spanne - Mit 16 % MwSt.			114.888,55 € <sup>(2)</sup>
	Arzneimittelkosten Luspatercept obere Spanne- Mit 19 % MwSt.			118.043,41 € <sup>(2)</sup>
	<b>Durchschnittspatient in der pivotalen Zulassungsstudie BELIEVE (58 kg) – untere Spanne</b>			
	Reblozyl <sup>®</sup> , 25 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 DSF, PZN: 16166990			
	<i>Mit 16 % MwSt.</i>	1.716,62 €	34 DSF	58.365,08 €
AVP: 1.821,85 €				
<i>Mit 19 % MwSt.</i>	1.763,74 €	34 DSF	59.967,16 €	
AVP: 1.868,97 €				
<b>Durchschnittspatient in der pivotalen Zulassungsstudie BELIEVE (58 kg) – obere Spanne</b>				
Reblozyl <sup>®</sup> , 75 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 DSF, PZN: 16167009				
<i>Mit 16 % MwSt.</i>	5.041,53 €	17 DSF	85.706,01 € <sup>(2)</sup>	
AVP: 5.353,68 €				
<i>Mit 19 % MwSt.</i>	5.179,99 €	17 DSF	88.059,83 € <sup>(2)</sup>	
AVP: 5.492,14 €				
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend <sup>(1)</sup>	-	-	-	-
<p><sup>(1)</sup> Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p> <p><sup>(2)</sup> Im ersten Therapiejahr können in der unteren Dosierungsspanne maximal 16 Behandlungszyklen mit 0,8 mg/kg und in der oberen Dosierungsspanne maximal 15 Behandlungszyklen mit der Dosierung von 1,25 mg/kg verabreicht werden.</p> <p>AVP = Apothekenverkaufspreis; DSF = Durchstechflasche; MwSt. = Mehrwertsteuer; PZN = Pharmazentralnummer ;</p>				

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-15 wurde zunächst die Anzahl an Packungen anhand des Verbrauchs ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

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

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Luspatercept (Reblozyl®)	Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend <sup>(1)</sup>	-	-	-	-
<sup>(1)</sup> Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich. GKV = gesetzliche Krankenversicherung				

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

Da es sich bei Luspatercept um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V handelt, gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt und muss nicht gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Somit können per Definition keine zusätzlichen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. In der Folge sind für Luspatercept keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	

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

Die Angaben entfallen entsprechend der oben genannten Begründung.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Luspatercept (Reblozyl®)	Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Nicht zutreffend <sup>(1)</sup>	-	-	-
<sup>(1)</sup> Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.			
GKV = gesetzliche Krankenversicherung			

### **3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten**

*Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Luspatercept (Reblozyl®)	Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist	<b>Standardpatient (77 kg)</b>			
		Mit 16 % MwSt. 85.706,01 € – 114.888,55 €	-	-	85.706,01 € – 114.888,55 € <sup>(2)</sup>
		Mit 19 % MwSt. 88.059,83 € – 118.043,41 €	-	-	88.059,83 € – 118.043,41 € <sup>(2)</sup>
		<b>Durchschnittspatient in der pivotalen Zulassungsstudie BELIEVE (58 kg)</b>			
		Mit 16 % MwSt. 58.365,08 € – 85.706,01 €	-	-	58.365,08 € – 85.706,01 € <sup>(2)</sup>
		Mit 19 % MwSt. 59.967,16 € – 88.059,83 €	-	-	59.967,16 € – 88.059,83 € <sup>(2)</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Nicht zutreffend <sup>(1)</sup>	-	-	-	-	-
<p><sup>(1)</sup> Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p> <p><sup>(2)</sup> Im ersten Therapiejahr können in der unteren Dosierungsspanne maximal 16 Behandlungszyklen mit 0,8 mg/kg und in der oberen Dosierungsspanne maximal 15 Behandlungszyklen mit der Dosierung von 1,25 mg/kg verabreicht werden.</p> <p>GKV = gesetzliche Krankenversicherung ; MwSt. = Mehrwertsteuer</p>					

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-19 wurde zunächst anhand des Verbrauchs die Anzahl der Packungen ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen und Kosten für sonstige Leistungen gemäß Hilfstaxe an.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

#### **Versorgungskontext**

Luspatercept ist in Teilanwendungsgebiet A indiziert zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist. Auf Basis der in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Patientenzahlen sollen in diesem Abschnitt zu erwartende Versorgungsanteile für den Einsatz von Luspatercept dargestellt werden. Da Luspatercept noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist, liegen noch keine konkreten Verwaltungsdaten vor, sodass eine quantitative Aussage zu den Versorgungsanteilen schwierig ist. Im Folgenden wird daher qualitativ diskutiert, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebietes zu erwarten sind.

#### **Kontraindikationen**

Gemäß Produktinformation von Reblozyl® ist Luspatercept in den folgenden Fällen kontraindiziert [1, 2]:

- Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile
- Bei Schwangerschaft

Von einem gehäuften Auftreten von Unverträglichkeiten gegenüber dem Wirkstoff ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht auszugehen, sodass durch diese Kontraindikation keine relevante Einschränkung der Anwendungshäufigkeit zu erwarten ist.

### **Therapieabbrüche**

Aus dem deutschen Versorgungskontext stehen keine Daten zur Verfügung, welche eine Abschätzung der Therapieabbrüche ermöglichen. In der pivotalen Studie BELIEVE waren Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse während der Behandlung mit Luspatercept selten (vgl. Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.8). Etwa 4 % der Patienten brachen die Luspatercept-Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses vorzeitig ab; im Placebo-Arm lag die Abbruchrate im gleichen Zeitraum bei ca. 1 %.

Ähnliche Ergebnisse zur Therapieabbruchrate konnten auch in MEDALIST, der pivotalen Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Luspatercept bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen beobachtet werden. In dieser Studie brachen etwa 8 % der Patienten unter Luspatercept und 5 % unter Placebo die Therapie vorzeitig ab.

Aufgrund der niedrigen Abbruchrate und der fehlenden Übertragbarkeit von der Studien- auf die Versorgungssituation, ist dieser Aspekt zur Prognose der Versorgungsanteile von Luspatercept aller Voraussicht nach vernachlässigbar.

### **Patientenpräferenzen**

Die einzige Therapieoption für Patienten mit Beta-Thalassämie, die nicht für eine alloSZT oder daraus abgeleitete Verfahren (Betibeglogene Autotemcel) infrage kommen, besteht bisher in der regelmäßigen Transfusion von EK, verbunden mit einer Eisenchelatherapie zur Reduktion der Folgen durch die mit den Transfusionen verbundene sekundäre Eisenüberladung. Zwar ermöglicht die supportive Transfusionstherapie eine weitgehende Kontrolle der Beta-Thalassämie-Symptome, birgt aber eine Reihe von teils schwerwiegenden Nebenwirkungen und ist für den Patienten mit signifikanten zeitlichen und psychosozialen Belastungen verbunden (vgl. Abschnitt 3.2.2).

Mit Luspatercept steht nun erstmals ein Arzneimittel zur aktiven Behandlung der Beta-Thalassämie zur Verfügung, mit dessen Hilfe die Notwendigkeit der Transfusionstherapie und damit auch deren negative Auswirkungen auf die Morbidität und das Wohlbefinden der Patienten merklich reduziert werden kann. Die Verabreichung von Luspatercept erfolgt als subkutane Injektion alle drei Wochen und ist vom Zeitaufwand her vergleichbar mit anderen ambulanten Injektionen. Im Vergleich zur Transfusionstherapie ist die Verabreichung von Luspatercept mit einer wesentlich geringeren Belastung für den Patienten verbunden.

Als Konsequenz daraus ist davon auszugehen, dass sich der Großteil der erwachsenen, transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie-Patienten gegen eine unveränderte Fortführung der Transfusionstherapie und stattdessen für die Aufnahme der Therapie mit Luspatercept entscheiden wird. Eine Reduktion der Verordnungsanteile für Luspatercept ist aufgrund von Patientenpräferenzen daher nicht zu erwarten.

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Bei der Beta-Thalassämie handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die eine kontinuierliche Therapie notwendig macht. Die Behandlung der Beta-Thalassämie findet überwiegend im ambulanten Bereich statt, in einigen Fällen werden die EK-Transfusionen jedoch auch im stationären Bereich verabreicht. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes wird der vorwiegende Anteil (ca. 75 %) aller stationär aufgenommen Beta-Thalassämie-Patienten für nicht länger als einen Tag hospitalisiert, d. h. vermutlich ausschließlich für die Verabreichung der EK-Transfusionen [4]. Eine Verweildauer von  $\geq 8$  Tagen erreichen nur etwa 6,5 % der Fälle [4].

Luspatercept wird als subkutane Injektion in einem Abstand von drei Wochen appliziert. Besondere technische oder organisatorische Voraussetzungen für die Injektion bestehen nicht, sodass Luspatercept sowohl im ambulanten als auch im stationären Setting verabreicht werden kann. Für Luspatercept wurde bisher kein Zusatzentgelt vereinbart. In Anbetracht der im Vergleich zur Applikationsfrequenz kurzen Verweildauer der Beta-Thalassämie-Patienten im Krankenhaus, ist daher von einer vorwiegenden Verordnung von Luspatercept im ambulanten Bereich auszugehen.

### **Fazit**

Luspatercept ist in Teilanwendungsgebiet A indiziert für erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist. Die Anzahl der in dieser Indikation betroffenen Patienten in Deutschland wurde in Abschnitt 3.2.4 ermittelt und liegt für die GKV-Population bei 171 – 301 Patienten.

Die Marktdurchdringung eines neuen Arzneimittels ist eng mit der Bereitschaft der Ärzte verzahnt, erste Patienten einzustellen und eigene positive Erfahrungen sowohl auf Arzt- als auch auf Patientenseite in der realen Praxis zu gewinnen. Für ein neues Arzneimittel, wie Luspatercept, ist daher direkt nach Markteintritt grundsätzlich kein hundertprozentiger Versorgungsanteil zu erwarten. Vielmehr wird zum Zeitpunkt des Markteintritts und in den nachfolgenden Monaten zunächst nur ein moderater und im weiteren Verlauf steigender Anteil erreicht.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist Luspatercept das einzige Arzneimittel, das zur Reduktion der Transfusionslast bei Patienten mit Beta-Thalassämie eingesetzt werden kann, die nicht für eine alloSZT infrage kommen. Es bestehen nur wenige Kontraindikationen oder andere Gründe, die die Anwendbarkeit von Luspatercept einschränken könnten. Sollten auf absehbare Zeit keine neuen Arzneimittel in der gleichen Indikation zugelassen werden, ist daher damit zu rechnen, das Luspatercept auf lange Sicht bei einem Großteil der Patienten im Anwendungsgebiet verordnet wird.

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

Aus den oben genannten Gründen lässt sich eine Abschätzung des Versorgungsanteils von Luspatercept nicht vornehmen, sodass sich keine Änderungen im Vergleich zur geschätzten Größe der Zielpopulation gemäß Abschnitt 3.2.4 ergeben. Eine Abschätzung zur Änderung der Jahrestherapiekosten ist daher ebenfalls nicht möglich.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

#### **Angaben zur Behandlungsdauer**

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer für Luspatercept wurden der Produktinformation (Stand: 06.2020) zu Luspatercept entnommen. Die Produktinformation wurde der Internetseite der EMA ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) und [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) entnommen.

#### **Angaben zum Verbrauch**

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wurde anhand der Angaben aus der Produktinformation zu Luspatercept sowie aus den Ergebnissen des Mikrozensus 2017 (bezogen auf [www.destatis.de](http://www.destatis.de)) bestimmt.

**Angaben zu Kosten der Arzneimittel**

Die Preise für Luspatercept entsprechen den bei der Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten (IFA) eingereichten und ab dem 01.08.2020 gültigen Packungspreisen. Die resultierenden Apothekenverkaufspreise sind auf Basis der AMPreisV berechnet worden. Die AMPreisV wurde aus dem Internet ([www.gesetze-im-internet.de](http://www.gesetze-im-internet.de)) in ihrer gültigen Fassung eingesehen.

**Angaben zu Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen**

Entfällt

**Angaben zu Jahrestherapiekosten**

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der vorherigen Daten aus den Abschnitten 3.3.1–3.3.4 ermittelt.

**Angaben zu Versorgungsanteilen**

Die Angaben zu Versorgungsanteilen wurden der Produktinformation von Reblozyl<sup>®</sup>, dem Studienbericht der pivotalen Studie BELIEVE sowie weiteren Literaturstellen entnommen. Alle verwendeten Quellen sind an entsprechender Stelle zitiert.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Celgene (2020): Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2020 [Zugriff: 09.07.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2020): Reblozyl: EPAR - Product information. [Zugriff: 09.07.2020]. URL: [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).
3. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2018): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. [Zugriff: 07.05.2020]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile).
4. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2019): Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD-10. [Zugriff: 12.05.2020]. URL: [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de).

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

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

Die Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung wurden aus der Produktinformation von Luspatercept (Reblozyl<sup>®</sup>) entnommen [1, 2].

#### **Anforderungen and die Diagnostik**

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik.

#### **Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

Die Behandlung mit Reblozyl sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Erkrankungen eingeleitet werden.

#### **Anforderungen an die Infrastruktur**

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

#### **Anforderungen an die Anwendung und Behandlungsdauer**

##### ***Dosierung***

Vor jeder Reblozyl-Anwendung muss der Hämoglobinspiegel (Hb-Spiegel) der Patienten bestimmt werden. Wenn vor der Dosierung eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat (EK) erfolgt, ist der Hb-Spiegel vor der Transfusion als Grundlage für die Dosierung heranzuziehen.

Die empfohlene Anfangsdosis von Reblozyl ist 1,0 mg/kg, verabreicht einmal alle drei Wochen.

Bei Patienten, die nach  $\geq 2$  aufeinanderfolgenden Dosen (sechs Wochen) der Anfangsdosis 1,0 mg/kg kein Ansprechen erreichen, wobei Ansprechen als Reduktion der EK-Transfusionslast um mindestens ein Drittel definiert ist, ist die Dosis auf 1,25 mg/kg zu erhöhen.

Die Dosis darf nicht über die maximale Dosis von 1,25 mg/kg einmal alle drei Wochen hinaus erhöht werden.

Wenn ein Patient kein Ansprechen mehr zeigt (wenn die EK-Transfusionslast nach einem ersten Ansprechen wieder ansteigt), ist die Dosis um eine Dosisstufe zu erhöhen.

#### *Dosisreduktion und Dosisverzögerung*

Im Falle eines Hb-Anstiegs  $> 2$  g/dl innerhalb von drei Wochen Luspatercept-Behandlung ohne Transfusionen, ist die Reblozyl-Dosis um eine Dosisstufe zu reduzieren.

Ist der Hb-Wert ohne Transfusionen für mindestens drei Wochen  $\geq 11,5$  g/dl, sollte mit der nächsten Dosis gewartet werden, bis der Hb-Wert  $\leq 11,0$  g/dl ist. Kommt es gleichzeitig zu einem schnellen Anstieg des Hb-Wert ( $> 2$  g/dl innerhalb von drei Wochen ohne Transfusion), ist nach der Dosisverzögerung eine Dosisreduktion um eine Stufe (Minimum 0,8 mg/kg) zu erwägen.

Die Dosis darf nicht unter 0,8 mg/kg gesenkt werden.

Die Dosisreduktionen während der Behandlung mit Luspatercept sind in der nachfolgenden Tabelle 3-20 aufgeführt.

Tabelle 3-20: Dosisreduktionen für Luspatercept bei Beta-Thalassämie

Aktuelle Dosis Luspatercept	Dosisreduktion Luspatercept
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Wenn Patienten persistierende behandlungsbedingte Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher aufweisen, ist mit der Behandlung zu warten, bis sich die Toxizität gebessert hat oder auf das Ausgangsniveau zurückgekehrt ist.

Nach einer Dosisverzögerung sollten Patienten wieder die vorherige Dosis oder eine reduzierte Dosis gemäß der Anleitung zur Dosisreduktion erhalten.

#### *Versäumte Dosen*

Falls eine geplante Anwendung der Behandlung versäumt oder verzögert wurde, erhält der Patient so bald wie möglich Reblozyl und die Dosierung wird wie verordnet fortgesetzt mit mindestens drei Wochen Abstand zwischen den Dosen.

#### *Patienten mit Verlust des Ansprechens*

Wenn Patienten nicht mehr auf Reblozyl ansprechen, sollten die ursächlichen Faktoren (z. B. ein Blutungsereignis) überprüft werden. Wenn typische Ursachen für einen Verlust des hämatologischen Ansprechens ausgeschlossen wurden, ist eine Dosiserhöhung, wie oben beschrieben, zu erwägen.

### *Behandlungsabbruch*

Die Behandlung mit Reblozyl ist abzubrechen, wenn Patienten nach neun Wochen Behandlung (3 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.

### *Art der Anwendung*

Zur subkutanen Anwendung.

Nach Rekonstitution ist die Reblozyl-Lösung subkutan in den Oberarm, Oberschenkel oder Bauch zu injizieren. Das genaue, für den Patienten notwendige Gesamtdosisvolumen der rekonstituierten Lösung ist zu berechnen und langsam mit einer Spritze aus der/den Einzeldosis-Durchstechflasche/n zu entnehmen.

Die empfohlene maximale Menge des Arzneimittels pro Injektionsstelle ist 1,2 ml. Werden mehr als 1,2 ml benötigt, sollte das Gesamtvolumen gleichmäßig auf mehrere Injektionen aufgeteilt und an verschiedenen Stellen verabreicht werden.

Wenn mehrere Injektionen erforderlich sind, muss für jede subkutane Injektion jeweils eine neue Spritze und Nadel verwendet werden. Es sollte nicht mehr als eine Dosis aus einer Durchstechflasche verabreicht werden.

Wurde die Reblozyl-Lösung nach Rekonstitution gekühlt, sollte sie 15 – 30 Minuten vor der Injektion aus dem Kühlschrank genommen werden, damit sie Raumtemperatur annehmen kann. Dies ermöglicht eine angenehmere Injektion.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung).

### *Gegenanzeigen*

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation (Liste der sonstigen Bestandteile) genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft

### *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*

#### *Rückverfolgbarkeit*

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

### *Thromboembolische Ereignisse*

Für Patienten mit Beta-Thalassämie wurden in einer kontrollierten klinischen Studie bei 3,6 % (8/223) der mit Luspatercept behandelten Patienten thromboembolische Ereignisse (TEEs) gemeldet. Gemeldete TEEs umfassten tiefe Venenthrombose (TVT), Pfortaderthrombose, Lungenembolien und ischämischen Schlaganfall. Alle Patienten mit TEEs waren splenektomiert und wiesen mindestens einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung von TEE auf (z. B. Vorgeschichte von Thrombozytose oder gleichzeitige Anwendung einer Hormonersatztherapie). Das Auftreten von TEE korrelierte nicht mit erhöhten Hb-Spiegeln. Der mögliche Nutzen der Behandlung mit Luspatercept sollte gegen das potenzielle Risiko von TEEs bei Beta-Thalassämie-Patienten mit Splenektomie und mit anderen Risikofaktoren für die Entwicklung von TEE abgewogen werden. Eine Thromboseprophylaxe gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien sollte bei Patienten mit Beta-Thalassämie mit höherem Risiko in Betracht gezogen werden.

### *Erhöhter Blutdruck*

In kontrollierten klinischen Studien bei Beta-Thalassämie verzeichneten Patienten, die Luspatercept erhielten, einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks von 5 mm Hg gegenüber dem Ausgangswert. Der Blutdruck sollte vor jeder Luspatercept-Verabreichung überwacht werden. Im Falle einer persistierenden Hypertonie oder von Verschlechterungen einer vorbestehenden Hypertonie, ist die Hypertonie der Patienten gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien zu behandeln.

### *Natriumgehalt*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### ***Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Eisenchelatoren beeinflusste die Pharmakokinetik von Luspatercept nicht.

### ***Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***

#### *Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen*

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für mindestens drei Monate nach der Behandlung mit Reblozyl eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Vor Beginn der Behandlung mit Reblozyl muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

### *Schwangerschaft*

Eine Behandlung mit Reblozyl darf nicht begonnen werden, wenn eine Frau schwanger ist.

Zur Anwendung von Reblozyl bei schwangeren Frauen liegen bislang keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Reblozyl ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Wenn eine Patientin schwanger wird, ist Luspatercept abzusetzen.

### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob Luspatercept/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Luspatercept wurde in der Milch lactierender Ratten nachgewiesen. Aufgrund der unbekanntenen Nebenwirkungen von Reblozyl bei Neugeborenen/Säuglingen muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen während der Therapie mit Luspatercept und für 3 Monate nach der letzten Dosis zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Reblozyl zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

### *Fertilität*

Die Wirkung von Luspatercept auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt. Basierend auf Ergebnissen bei Tieren kann Luspatercept die weibliche Fertilität beeinträchtigen.

### *Überdosierung*

Eine Überdosierung von Luspatercept kann zu einem Anstieg der Hb-Spiegel über den gewünschten Wert führen. Im Falle einer Überdosierung sollte mit der Weiterbehandlung mit Luspatercept gewartet werden, bis der Hb-Wert  $\leq 11$  g/dl ist.

### *Inkompatibilitäten*

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung) aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### *Dauer der Haltbarkeit*

#### *Nicht angebrochene Durchstechflasche*

Drei Jahre.

#### *Nach der Rekonstitution*

Bei Aufbewahrung in der Originalverpackung wurde die chemische und physikalische Stabilität des rekonstituierten Arzneimittels für bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur ( $\leq 25$  °C) oder für bis zu 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, ist der Anwender für Lagerdauer und Lagerbedingungen verantwortlich, die einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten dürfen.

Frieren Sie die rekonstituierte Lösung nicht ein.

***Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung***

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation (Dauer der Haltbarkeit).

***Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung***

Reblozyl muss vor der Verabreichung vorsichtig rekonstituiert werden. Aggressives Schütteln ist zu vermeiden.

*Die Rekonstitution des Arzneimittels*

Reblozyl wird als lyophilisiertes Pulver zur Rekonstitution vor der Anwendung geliefert. Zur Rekonstitution von Reblozyl darf nur Wasser für Injektionszwecke (WFI) verwendet werden.

Die erforderliche Anzahl an Reblozyl-Durchstechflaschen ist zu rekonstituieren, um die gewünschte Dosis zu erreichen. Für die Rekonstitution muss eine Spritze mit geeigneter Skalierung verwendet werden, um die korrekte Dosierung sicherzustellen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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

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

Im EPAR wird im Annex IIb „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und Gebrauch“ darauf hingewiesen, dass Luspatercept (Reblozyl®) nur auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung abzugeben ist [2].

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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

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

Folgende Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels sind in Anhang II D des EPAR genannt [2]:

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Ein aktualisierter RMP wird zum vom CHMP vereinbarten Zeitpunkt vorgelegt.

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

Vor Markteinführung von Reblozyl in den einzelnen Mitgliedsstaaten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sich mit der zuständigen nationalen Behörde über den Inhalt und das Format des Ausbildungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, einigen.

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Reblozyl in Verkehr gebracht wird, alle medizinischen Fachpersonen, die beabsichtigen, Reblozyl zu verschreiben, ein Informationspaket für medizinische Fachpersonen erhalten, das Folgendes enthält:

1. Informationen dazu, woher die aktuelle Fachinformation zu beziehen ist
2. Checkliste für medizinische Fachpersonen
3. Patientenkarte (nur für Frauen im gebärfähigen Alter).

### ***Checkliste für medizinische Fachpersonen***

Die Checkliste für medizinische Fachpersonen ist vor Beginn jeder Behandlung, bei jeder Verabreichung und dann in regelmäßigen Abständen bei den Nachuntersuchungen einzusetzen. Die Checkliste für medizinische Fachpersonen sollte folgende wichtige Mitteilungen enthalten:

- Informationen über tierexperimentelle Studien, die eine Luspatercept-Reproduktions- und Embryo-Fötus-Toxizität zeigen und daher während der Schwangerschaft kontraindiziert sind.
- Hinweis darauf, dass Luspatercept während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütung anwenden, kontraindiziert sind.
- Notwendigkeit einer Beratung vor Behandlungsbeginn und regelmäßig danach in Bezug auf das potenzielle teratogene Risiko von Luspatercept sowie hinsichtlich der erforderlichen Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos.
- Vor Beginn der Behandlung muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, und der verschreibende Arzt muss sich vergewissern, dass das Ergebnis negativ ist. Der Test muss in angemessenen Abständen wiederholt werden.
- Die Patienten müssen während der Behandlung mit Luspatercept hochwirksame Verhütungsmittel anwenden.
- Während der Behandlung dürfen Frauen nicht schwanger werden. Wenn eine Frau schwanger wird oder schwanger werden möchte, sollte die Behandlung mit Luspatercept abgebrochen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Luspatercept und für mindestens 3 Monate nach Absetzen der Behandlung mit Luspatercept hochwirksame Verhütungsmittel anwenden.
- Notwendigkeit einer Beratung im Falle einer Schwangerschaft und Bewertung des Ausgangs einer Schwangerschaft.
- Sollte während der Behandlung oder innerhalb von 3 Monaten nach Abbruch der Behandlung mit Luspatercept eine Schwangerschaft eintreten, erinnern Sie die Patientin daran, dass die Schwangerschaft, unabhängig davon, ob unerwünschte Ergebnisse beobachtet wurden, dem medizinischen Fachpersonal, der zuständigen nationalen Behörde und/oder Celgene gemeldet werden sollte. Nutzen Sie dazu die im Informationsmaterial angegebene lokale E-Mail-Adresse bzw. URL.

***Patientenkarte (nur für Frauen im gebärfähigen Alter)***

Die medizinische Fachperson muss der Frau im gebärfähigen Alter die Patientenkarte zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns aushändigen. Vor jeder weiteren Verabreichung muss die medizinische Fachperson sich von der Frau im gebärfähigen Alter bestätigen lassen, dass sie eine Patientenkarte hat, und ihr bei Bedarf eine weitere Karte aushändigen. Die Patientenkarte sollte folgende wichtige Mitteilungen enthalten:

- Die Notwendigkeit eines negativen Schwangerschaftstestergebnisses vor Beginn der Behandlung mit Luspatercept bei Frauen im gebärfähigen Alter.
- Die Notwendigkeit, dass Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Luspatercept und für mindestens 3 Monate nach Absetzen der Behandlung mindestens eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.
- Die Notwendigkeit, dem Arzt jede vermutete oder bestätigte Schwangerschaft zu melden, die während oder im Zeitraum von mindestens drei Monaten nach Absetzen der Behandlung auftritt.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

**3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

Die in der Zusammenfassung des EU-RMP und im EPAR beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind nachfolgend tabellarisch beschrieben [3, 4]:

Tabelle 3-21: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
<p>Thromboembolische Ereignisse (TTE) (nur in der Beta-Thalassämie-Population mit Splenektomie)</p>	<p><b>Routine-Risikokommunikation in der Fach- und Gebrauchsinformation:</b> Abschnitte 4.2, 4.4, und 4.8 der Fachinformation Abschnitte 2 und 4 der Gebrauchsinformation</p> <p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos empfehlen:</b> In Abschnitt 4.4 der Fachinformation wird die Erwägung einer Thromboseprophylaxe in Hochrisiko-Patienten empfohlen. Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation enthält Hinweise zu prophylaktischen Maßnahmen und Medikamenten. Eine Warnung vor der Behandlung mit Luspatercept bei Beta-Thalassämie-Patienten mit Splenektomie und weiteren Risikofaktoren für TTE ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation von Luspatercept enthalten. Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthält Hinweise zur Unterbrechung der Behandlung mit Luspatercept im Fall anhaltender Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher bis sich die Toxizität gebessert hat oder auf das Ausgangsniveau zurückgekehrt ist.</p> <p><b>Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Fachinformation:</b> Keine.</p> <p><b>Rechtlicher Status:</b> Luspatercept unterliegt der Verschreibungspflicht.</p>	Keine. <sup>(1)</sup>
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
<p>Hämatologische Malignitäten (inkl. AML)</p>	<p><b>Routine-Risikokommunikation in der Fach- und Gebrauchsinformation:</b> Abschnitte 4.2 und 5.3 der Fachinformation</p> <p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos empfehlen:</b> Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthält Hinweise zur Unterbrechung der Behandlung mit Luspatercept im Fall anhaltender Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher bis sich die Toxizität gebessert hat oder auf das Ausgangsniveau zurückgekehrt ist.</p> <p><b>Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Fachinformation:</b> Keine.</p>	Keine. <sup>(1)</sup>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><b>Rechtlicher Status:</b> Luspatercept unterliegt der Verschreibungspflicht.</p>	
<p>Off-label-Anwendung in pädiatrischen Patienten (Entwicklungstoxizität von Luspatercept)</p>	<p><b>Routine-Risikokommunikation in der Fach- und Gebrauchsinformation:</b> Abschnitte 4.1, 4.2 und 5.3 der Fachinformation Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation</p> <p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos empfehlen:</b> Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthält den Hinweis, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Luspatercept in pädiatrischen Patienten im Alter von sechs Monaten bis &lt; 18 Jahren mit Beta-Thalassämie noch nicht bestimmt wurde und Luspatercept durch einen in der Behandlung von hämatologischen Erkrankungen erfahrenen Arzt eingeleitet werden sollte. In Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation wird darauf hingewiesen, dass Luspatercept zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen ist.</p> <p><b>Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Fachinformation:</b> Keine.</p> <p><b>Rechtlicher Status:</b> Luspatercept unterliegt der Verschreibungspflicht.</p>	<p>Keine.<sup>(1)</sup></p>
<p>Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit</p>	<p><b>Routine-Risikokommunikation in der Fach- und Gebrauchsinformation:</b> Abschnitte 4.2, 4.3, 4.6 und 5.3 der Fachinformation Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation</p> <p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos empfehlen:</b> Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthält den Hinweis, dass die Behandlung mit Luspatercept durch einen in der Behandlung von hämatologischen Erkrankungen erfahrenen Arzt eingeleitet werden sollte. In Abschnitt 4.3 der Fachinformation ist die Kontraindikation während der Schwangerschaft enthalten.</p>	<p>Patientenkarte für Patientinnen, die mit Reblozyl® (Luspatercept) behandelt werden Checkliste für die Behandlung mit Reblozyl® (Luspatercept)</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Eine Behandlung mit Luspatercept soll gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation nicht begonnen werden, wenn eine Frau schwanger ist, und abgesetzt werden, wenn eine Patientin schwanger wird. Gebärfähige Frauen müssen während und bis zu drei Monate nach der Behandlung mit Luspatercept eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Vor Beginn der Behandlung mit Luspatercept muss bei gebärfähigen Frauen ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Abschnitt 4.6 enthält zudem Empfehlungen zur Unterbrechung des Stillens oder der Luspatercept-Gabe während der Therapie mit Luspatercept und für drei Monate nach der letzten Dosis.</p> <p>In Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation sind Informationen zur Kontraindikation während der Schwangerschaft, zu Vorsichtsmaßnahmen während der Stillzeit und zu Empfehlungen zur Kontrazeption enthalten.</p> <p><b>Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Fachinformation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenkarte für Patientinnen, die mit Reblozyl® (Luspatercept) behandelt werden</li> <li>• Checkliste für die Behandlung mit Reblozyl® (Luspatercept)</li> </ul> <p><b>Rechtlicher Status:</b> Luspatercept unterliegt der Verschreibungspflicht.</p>	
<b>Fehlende Informationen</b>		
Langfristige Sicherheit	<p><b>Routine-Risikokommunikation in der Fach- und Gebrauchsinformation:</b> Keine.</p> <p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos empfehlen:</b> Keine.</p> <p><b>Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Fachinformation:</b> Keine.</p> <p><b>Rechtlicher Status:</b> Luspatercept unterliegt der Verschreibungspflicht.</p>	Keine. <sup>(1)</sup>
<p><sup>(1)</sup> Die beschriebenen Routinemaßnahmen zur Risikominimierung sind ausreichend, um die Sicherheitsbedenken von Luspatercept zu bewältigen.</p> <p>AML = akute myeloische Leukämie; TTE = thromboembolische Ereignisse</p>		

Die in Tabelle 3-21 dargestellten Risikominimierungsmaßnahmen werden in Deutschland umfassend umgesetzt. Die Maßnahmen beinhalten im Einzelnen:

*Aufnahme von Risiken in die Fachinformation, Gebrauchsinformation und Informationsmaterialien*

Die in Tabelle 3-21 aufgeführten Risiken wurden in der Fachinformation und, wenn zutreffend, in der Gebrauchsinformation beschrieben.

Die Aufnahme der ausgewählten Risiken in der Informations- und Schulungsmaterialien als durchzuführende Risikominimierungsmaßnahme (Tabelle 3-21) folgt den EU-RMP-Vorgaben und wird in Abstimmung mit der nationalen Behörde vorgenommen.

*Implementierung der Informations- und Schulungsmaterialien*

Es werden Informations- und Schulungsmaterialien erstellt, die in Absprache mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vor der Markteinführung an Ärzte, die Luspatercept verschreiben können versendet werden. Alle darauffolgenden Aktualisierungen der deutschen Informations- und Schulungsmaterialien sind im Hinblick auf Format, Inhalt, Notwendigkeit eines aktiven Versands als auch Verteilerkreis mit der nationalen Behörde abzustimmen. Die behördlich genehmigten Schulungsmaterialien sowie die Fach- und Gebrauchsinformation stehen auf einer von Celgene erstellten Internetseite ([service.celgene.de/rm-reblozyl](http://service.celgene.de/rm-reblozyl)) zum Herunterladen oder zur Bestellung zur Verfügung.

Die Informations- und Schulungsmaterialien in Deutschland entsprechen den Anforderungen des Anhangs II D des EPAR und umfassen:

- Patientenkarte für Patientinnen, die mit Reblozyl® (Luspatercept) behandelt werden
- Checkliste für die Behandlung mit Reblozyl® (Luspatercept)

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

Gegenwärtig sind keine von der Produktinformation oder dem EPAR abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Luspatercept bekannt [1-3].

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zugrunde. Hierzu gehören insbesondere die Produktinformation, der EPAR und der RMP.

Zur besseren Leserbarkeit wurden bei der Übernahme von Textpassagen aus den Quelldokumenten die Verweise auf andere Abschnitte innerhalb dieser Dokumente i. d. R. nicht übernommen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Celgene (2020): Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2020 [Zugriff: 09.07.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2020): Reblozyl: EPAR - Product information. [Zugriff: 09.07.2020]. URL: [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).
3. European Medicines Agency (EMA) (2020): Assessment report Reblozyl. International non-proprietary name: luspatercept. Procedure No. EMEA/H/C/004444/0000. [Zugriff: 09.07.2020]. 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).
4. Celgene Europe B.V. (2020): EU-Risk Management Plan (RMP) for Luspatercept (Reblozyl). Version 1.0, 12 May 2020.

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung Hämoglobinspiegel	Vor jeder Reblozyl-Anwendung muss der Hämoglobinspiegel (Hb-Spiegel) der Patienten bestimmt werden.	Ja
2	Überwachung Blutdruck	Der Blutdruck sollte vor jeder Luspatercept-Verabreichung überwacht werden.	Ja
Hb = Hämoglobin			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Stand: Juni 2020

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Alle erforderlichen ärztlichen Leistungen sind vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet [1].

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

3. Quartal 2020 vom 07.07.2020

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

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

Entfällt, da alle erforderlichen ärztlichen Leistungen vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

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

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

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2020): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2020. [Zugriff: 08.07.2020]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_3\\_Quartal\\_2020.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2020.pdf).