

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Luspatercept (Reblozyl®)*

Celgene GmbH

### **Modul 3 B**

*Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind*

**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>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	36
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	41
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	48
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	68
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	69
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	72
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	80
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	80
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	83
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	86
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	89
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	92
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	93
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	97
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	99
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	100
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	100
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	105
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	106
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	108
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	111
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	112
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	113
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	114
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	116

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Klassifikation von MDS gemäß WHO-Klassifikation 2016 [21].....	17
Tabelle 3-2: Prognosesystem IPSS-R gemäß Greenberg et al. 2012 [44] .....	20
Tabelle 3-3: Inzidenz der MDS in Deutschland.....	45
Tabelle 3-4: Prävalenz der MDS in Deutschland.....	46
Tabelle 3-5: Vorausberechnung der Inzidenz und Prävalenz von MDS in Deutschland.....	48
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	48
Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation – Schritt A.....	55
Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation – Schritt B.....	56
Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation – Schritt C.....	59
Tabelle 3-10: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation – Schritt D.....	61
Tabelle 3-11: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation – Schritt E.....	63
Tabelle 3-12: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation – Schritt F .....	66
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	68
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	81
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	82
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	83
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	86
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Arzneimittelkosten.....	88
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	90
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	91
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	91
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	92
Tabelle 3-23: Dosisreduktionen für Luspatercept bei MDS .....	101
Tabelle 3-24: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR.....	108
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	114

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Auswirkungen der Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS und korrespondierende Therapieziele .....	24
Abbildung 3-2: Therapiealgorithmus der Niedrigrisiko-MDS.....	25
Abbildung 3-3: Vorgehen / zeitlicher Aufwand bei der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten .....	33
Abbildung 3-4: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation .....	50

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
AML	akute myeloische Leukämie
AML-MRC	<i>acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes</i>
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ANC	absolute Neutrophilenzahl ( <i>absolute neutrophil count</i> )
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ASR	Altersstandardisierte Rate
ATG	Antithymozytenglobulin
AVP	Apothekenverkaufspreis
BÄK	Bundesärztekammer
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BNHO	Berufsverband Niedergelassener Hämatologen und Onkologen
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung ( <i>chronic obstructive pulmonary disease</i> )
CsA	Cyclosporin A
DSF	Durchstechflasche
EB	Blastenexzess ( <i>excess blasts</i> )
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	Europäische Arzneimittelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	European Public Assessment Report
EPO	Erythropoetin
ESA	Erythropoese-stimulierende Agenzien ( <i>erythropoiesis-stimulating agents</i> )
ET	essentielle Thrombozythämie
EU	Europäische Union
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung
G-CSF	Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor ( <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> )

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA-DR15	Histokompatibilitätsantigen-DR15
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-Version 10</i>
IFA	Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten
IL	Interleukin
IPSS	<i>International Prognostic Scoring System</i>
IPSS-R	<i>International Prognostic Scoring System-revised</i>
IU	International Unit
JMML	juvenile myelomonozytäre Leukämie
KM	Knochenmark
LDH	Lactatdehydrogenase
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MLD	Mehrlinien-Dysplasie ( <i>multilineage dysplasia</i> )
mOS	medianes Gesamtüberleben ( <i>median overall survival</i> )
MPN	Myeloproliferative Neoplasien
NIHO	Niedergelassene Hämatologen und Onkologen
NOS	nicht anderweitig spezifiziert ( <i>not otherwise specified</i> )
O.I.s	<i>Oncology Information Service</i>
PB	peripheres Blut
PMF	primäre Myelofibrose
PV	Polycythaemia vera
PZN	Pharmazentralnummer
RA	Refraktäre Anämie
RAEB	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss ( <i>refractory anaemia with excess blasts</i> )
RARECARE	<i>EUROpean Cancer Registry-based study on survival and CARE of cancer patients</i>
RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten ( <i>refractory anaemia with ring sideroblasts</i> )

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RCMD	Refraktäre Zytopenie mit Mehrlinien-Dysplasie ( <i>refractory cytopenia with multilineage dysplasia</i> )
RCUD	Refraktäre Zytopenie mit Einlinien-Dysplasie ( <i>refractory cytopenia with unilineage dysplasia</i> )
RKI	Robert-Koch-Institut
RN	Refraktäre Neutropenie
RS	Ringsideroblasten
RT	Refraktäre Thrombozytopenie
sEPO	Serum-EPO
SF3B1	<i>slicing factor 3B subunit 1</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SLD	Einlinien-Dysplasie ( <i>single lineage dysplasia</i> )
TACO	transfusionsassoziierte Volumenüberladung ( <i>transfusion-associated circulatory overload</i> )
TD	transfusionsabhängig ( <i>transfusion-dependent</i> )
TGF- $\beta$	<i>transforming growth factor-<math>\beta</math></i>
TNF- $\alpha$	<i>tumour necrosis factor-<math>\alpha</math></i>
TM	Therapiemonitor
TRALI	Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
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 aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind [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-054) [7].

Als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens erfolgt die Nutzenbewertung anhand der zulassungsbegründenden Studie, d. h. gegenüber dem in der Zulassungsstudie MEDALIST 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) (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. European Medicines Agency (EMA) (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 myelodysplastic syndromes. [Zugriff: 22.08.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1331-public-summary-opinion-orphan-designation-recombinant-fusion-protein-consisting-modified-form\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1331-public-summary-opinion-orphan-designation-recombinant-fusion-protein-consisting-modified-form_en.pdf).
5. 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.
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-054. Luspatercept zur Behandlung von Anämie aufgrund Myelodysplastischen Syndromen.

## 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**

Der Begriff „myelodysplastische Syndrome“ umfasst eine Reihe von Erkrankungen des blutbildenden Systems im Knochenmark. MDS sind erworbene, klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzellen, bei denen die Hämatopoese (Bildung von Blutzellen) gestört ist und in Folge zu wenig funktionstüchtige Blutzellen gebildet werden. Verbindende Elemente dieser Gruppe hämatologischer Erkrankungen sind Dysplasie(n) (Fehlbildungen der Blutzellen), periphere Zytopenie(n) (Mangel an reifen Blutzellen) und ein variables Risiko der Progression in eine akute myeloische Leukämie (AML) [1-3].

Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung ist für die Steuerung der Therapie insbesondere die Einteilung entsprechend der individuellen Risikoprognose maßgeblich. Es wird prinzipiell unterschieden zwischen Niedrigrisiko- und Hochrisiko-MDS (detailliert erläutert im Abschnitt Prognose und Risikostratifizierung von MDS auf S. 19):

#### ***Definition der Niedrigrisiko-MDS***

Zu Beginn der Erkrankung führt insbesondere der frühzeitige Zelltod gesunder myeloischer Zellen zu einem Mangel an funktionstüchtigen Blutzellen (periphere Zytopenien). Die Symptomatik der Zytopenien – nicht das Risiko einer Progression in eine AML – steht in diesem Stadium im Vordergrund der Erkrankung, welche klinisch entsprechend als Niedrigrisiko-MDS klassifiziert wird. Bei ca. 70 – 80 % der Patienten tritt als Erstmanifestation eine Anämie infolge einer ineffektiven Erythropoese auf, welche auch als Kernsymptom von Niedrigrisiko-MDS angesehen werden kann [1-3].

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst genau diese Patienten mit Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS.

### ***Definition der Hochrisiko-MDS***

Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer zunehmenden Verdrängung der gesunden Hämatopoese durch die Expansion maligner Zellen. Das Risiko für eine Progression in eine AML ist im Vergleich zur Niedrigrisiko-MDS deutlich erhöht, sodass der Fokus der Therapie auf einer Vermeidung der Progression und Verlängerung des Gesamtüberlebens liegt. Klinisch wird diese Form als Hochrisiko-MDS klassifiziert [1-3].

### **Pathogenese und Krankheitsursache der MDS**

#### ***Pathogenese***

Die Entstehung von MDS wird durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener genetischer und immunmodulatorischer Prozesse gesteuert, welche zu einer Dysregulation des blutbildenden Systems im Knochenmark beitragen [1].

Durch genetische Veränderungen in den hämatopoetischen Stammzellen, wie chromosomale Aberrationen, DNA-Mutationen und epigenetische Modulationen, kommt es zur Ansammlung maligner Stammzellen, die mit der gesunden Hämatopoese konkurrieren [1]. In ca. 80 – 90 % der Patienten mit MDS konnten Mutationen in Genen des RNA-Splicingapparats, der DNA-Modifizierung, der Chromatinregulation und der zellulären Signaltransduktion identifiziert werden [4-8]. Die Mutationen verleihen den malignen Zellen einen selektiven Überlebens- und Proliferationsvorteil gegenüber den gesunden hämatopoetischen Stammzellen. Dadurch wird die normale Bildung von Blutzellen (gesunde Hämatopoese) sukzessive durch die klonale Ausbreitung der malignen Zellen verdrängt.

Neben diesen genetischen Faktoren spielen auch das Mikromilieu im Knochenmark, eine erhöhte Apoptoseneigung ausreifender myeloischer Blutzellen und immunmodulatorische Prozesse eine wichtige Rolle in der Pathogenese der MDS. Im gesunden Individuum bilden verschiedene Zellen, darunter mesenchymale Stammzellen (Stammzellen des Skelettgewebes), deren Expressionsmuster (z. B. Adhäsionsmoleküle und lösliche Faktoren) sowie endokrine Faktoren ein filigranes Gleichgewicht zur Unterstützung der normalen Hämatopoese – das Mikromilieu. Durch die Dysregulation dieses feinen Zusammenspiels aus verschiedenen Zellen und Botenstoffen kommt es zur Veränderung des Mikromilieus. Es wird angenommen, dass ein aberrantes Mikromilieu die klonale Expansion von malignen Zellen gegenüber normalen hämatopoetischen Stammzellen begünstigt. Die expandierten, malignen Klone verstärken wiederum durch eine aberrante Zytokin-Expression die Dysregulation des Mikromilieus und treiben somit die Progression der Erkrankung weiter voran [9-13].

Zudem scheinen immunologische Prozesse die Pathogenese von MDS weiter zu unterstützen. Dabei kommt in frühen Phasen des MDS (Niedrigrisiko-MDS) der Immunaktivierung und in fortgeschrittenen Phasen des MDS (Hochrisiko-MDS) der Immuntoleranz eine wichtige Rolle zu. Verschiedene proinflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$  (*tumour necrosis factor- $\alpha$* ) und Interleukin (IL)-6 verstärken den frühzeitigen Zelltod von myeloischen Vorläuferzellen und somit den Mangel reifer Blutzellen bei Niedrigrisiko-MDS. Bei Hochrisiko-MDS sind diese

Zytokine hingegen herunter- und antiinflammatorische Zytokine wie IL-10 hochreguliert, sodass das Immunsystem unterdrückt und die Expansion maligner Klone unterstützt wird. Dieser Wechsel in der Immunüberwachung begünstigt die jeweiligen zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse und den Übergang von Niedrigrisiko- zu Hochrisiko-MDS [14-17].

Das Resultat dieses komplexen Zusammenspiels von genetischen Mutationen, Veränderungen des Mikromilieus und immunologischen Prozessen ist eine ineffektive Hämatopoese. Diese führt dazu, dass sich nicht genügend reife Blutzellen bilden, was sich klinisch in Dysplasien und peripheren Zytopenien niederschlägt [18]. Durch die sukzessive Verdrängung der gesunden Stamm- und Blutzellen und Ausbreitung der malignen Zellen ergibt sich ein progredienter Verlauf der MDS. Je nach Schweregrad der ineffektiven Hämatopoese und der klonalen Expansion maligner Zellen sind unterschiedliche Ausprägungen der Erkrankung möglich (vgl. Klinisches Bild / natürlicher Verlauf der Niedrigrisiko-MDS auf S. 14 f.). Im vorliegenden Anwendungsgebiet der Niedrigrisiko-MDS tritt bei ca. 70 – 80 % der Patienten als Erstmanifestation eine Anämie infolge einer **ineffektiven Erythropoese** aufgrund eines **Erythrozyten-Reifungs-Defekts** auf, welche auch als Kernsymptom angesehen werden kann.

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

Der ursprüngliche Auslöser der Erkrankung ist bei einem Großteil der Patienten mit MDS nicht sicher nachweisbar (primäre/*de novo* MDS). Es wird angenommen, dass sich bestimmte molekular-, epi- und zytogenetische Mutationen sukzessiv in hämatopoetischen Stammzellen ansammeln und die Entstehung eines MDS auslösen.

Vergleichsweise selten (< 10 % aller MDS-Erkrankungen) tritt ein MDS als Folge der Exposition gegenüber bestimmten Auslösern auf (therapieassoziierte oder sekundäre MDS). Auslöser können Chemo- und/oder Strahlentherapie oder eine Exposition gegenüber anderen Noxen, wie bspw. gegenüber Benzol, Insektiziden oder Pestiziden, sein [1, 19-21].

### **Klinisches Bild / natürlicher Verlauf der Niedrigrisiko-MDS**

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst Patienten mit Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS. Entsprechend wird in diesem Abschnitt nur das klinische Bild des Niedrigrisiko-MDS beschrieben.

Das klinische Bild einer Niedrigrisiko-MDS hängt insbesondere davon ab, welche Zellreihen durch die Erkrankung betroffen sind. Die am häufigsten auftretende Erstmanifestation der Erkrankung ist bei ca. 70 – 80 % der Patienten eine Anämie infolge einer ineffektiven Erythropoese, die auch als Kernmerkmal der Niedrigrisiko-MDS angesehen werden kann [1].

Bei einer Anämie ist die Anzahl der Erythrozyten und/oder deren Sauerstoff-transportierende Funktion vermindert [22]. Das Ausmaß der Anämie lässt sich anhand des Laborparameters Hämoglobin (Hb) beurteilen. Der Verdacht auf eine Anämie besteht, wenn die normalen Hb-

Richtwerte ( $< 12,0$  g/dl bei Frauen und  $< 13,0$  g/dl bei Männern) unterschritten werden [23, 24]. Bis zu 80 % der MDS-Patienten haben bei Erstdiagnose einen Hb-Wert  $< 10$  g/dl [25]. Für den Patienten kann sich eine Anämie in einer Vielzahl an Symptomen bemerkbar machen, welche insbesondere vor dem Hintergrund, dass MDS eine Erkrankung des Alters ist (im Median 71 – 78 Jahre), oftmals unspezifisch erscheinen. Gleichzeitig bedingt das zumeist hohe Alter und Vorliegen von Komorbiditäten, dass die Anämie-Symptome für dieses Patientenkollektiv besonders gefährlich sind. Bspw. stehen Stürze mit Knochenbrüchen als Resultat typischer Anämie-Symptome insbesondere bei alten und komorbiden Patienten mit einem erheblichen Risiko in Verbindung. Die Anämie-Symptome können sowohl die Lebensqualität als auch den Gesundheitszustand und die Leistungsfähigkeit der Patienten beeinträchtigen. Typische Symptome sind Atemnot unter Belastung (Belastungsdyspnoe und Tachypneu), allgemeine körperliche Schwäche (Fatigue), Herzrasen (Tachykardie), Kopfschmerzen, puls-synchrone Ohrengeräusche, Appetitlosigkeit, gastrointestinale Beschwerden, Sehstörungen und Verwirrungszustände. Durch eine mögliche Verstärkung der Anämie im natürlichen Verlauf, indiziert durch einen absinkenden Hb-Wert, kann sich auch die Anämie-Symptomatik verschlechtern. 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 [26-31].

Insbesondere die Belastungsintoleranzen der Anämie führen zu einer Einschränkung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit [27, 30]. Die Kraft zur Durchführung ganz alltäglicher Aufgaben fehlt, sodass Patienten mitunter auf die Unterstützung von Familienangehörigen oder Pflegern angewiesen sind [32, 33]. Darüber hinaus kann das fehlende Verständnis in der Gesellschaft, wie beeinträchtigend eine Anämie für den Patienten ist, eine weitere Belastung sein [27, 31, 34].

Darüber hinaus ist die Anämie mit vermehrten Komplikationen, darunter verstärkten Symptomen einer Herz- oder zerebrovaskulären Insuffizienz oder koronaren Herzerkrankung, schlechteren Krankheitsverläufen und einer erhöhten Mortalität assoziiert [35, 36].

Weitere Manifestationen von MDS neben der Anämie können Infektionen und selten auch Blutungen infolge einer Neutropenie bzw. Thrombozytopenie sein [1, 37]. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Neutropenie bei Diagnosestellung liegt mit ca. 70 – 80 % bei Patienten mit Hochrisiko-MDS deutlich höher als bei Patienten mit Niedrigrisiko-MDS (ca. 15 – 20 % der Patienten) [38]. Wiederkehrende Infektionen aufgrund einer Neutropenie betreffen vor allem das Bronchialsystem oder die Haut und können durch weitere Faktoren, wie Komorbiditäten, Eisenüberladung (vgl. auch Therapie von MDS auf S. 23 f.) und andere immunsuppressive Faktoren im Rahmen der Erkrankung, begünstigt werden [1, 38]. Eine Thrombozytopenie wird bei etwa jedem zweiten Patienten bei Erstdiagnose festgestellt. Insgesamt treten Thrombozytopenien – wie die Neutropenien – vor allem bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium auf (Hochrisiko-MDS: ca. 80 %; Niedrigrisiko-MDS: ca. 50 %) [39]. Blutungskomplikationen sind selten. Zumeist manifestiert sich eine Thrombozytopenie in Zahnfleischbluten, Petechien und Hämatomen nach Bagateltraumen [1]. Schwere Thrombozytopenien treten bei ca. 20 % der Patienten mit Hochrisiko-MDS und bei ca. 10 % mit

Niedrigrisiko-MDS auf [39]. Bei ca. 10 % der MDS-Patienten kommt es zu schweren Blutungen, u. a. im Gastrointestinaltrakt, dem Bereich der ableitenden Harnwege, der Retina oder im Zentralnervensystem [1].

Aufgrund des progredienten Charakters der Erkrankung, d. h. der zunehmenden Verdrängung der gesunden Hämatopoese durch Expansion maligner Zellen und Verstärkung der Zytopenie(n), kann sich der klinische Zustand der Patienten im Verlauf der Zeit verschlechtern. Entsprechend können sich sowohl Prognose als auch das Therapieziel im Verlauf der Erkrankung ändern.

### **Klassifikation von MDS**

Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung ist für die optimale Steuerung der Therapie eine genaue Klassifikation der MDS als auch eine Prognoseabschätzung (Risikostratifizierung) maßgeblich:

Die Klassifikation von MDS bietet die Möglichkeit einer spezifischen Charakterisierung der heterogenen Gruppe von MDS. Das Vorliegen bestimmter Karyotypen oder Blastenanteile kann bspw. aufgrund der Assoziation mit Ansprechraten auf bestimmte Therapien maßgeblichen Einfluss auf die Therapie der Erkrankung haben.

Zusätzlich hat sich, wie eingangs bereits erläutert, eine Einteilung in Abhängigkeit der Prognose (Risikostratifizierung) in die Risikogruppen Niedrigrisiko-MDS und Hochrisiko-MDS etabliert, um in Abhängigkeit des klinischen Bildes und des Krankheitsstadiums eine adäquate Versorgung der Patienten sicherzustellen

### ***Klassifikation der World Health Organization***

Zur präzisen Klassifikation unter Berücksichtigung der Zytomorphologie und Zytogenetik des Blutes und des Knochenmarks steht die aktuelle WHO(*World Health Organization*)-Klassifikation aus dem Jahr 2016 zur Verfügung (siehe Tabelle 3-1) [21, 40]. Diese Klassifikation unterteilt myeloische Neoplasien (darunter auch MDS) und akute Leukämien, je nach morphologischen, immunphänotypischen, zytogenetischen und molekulargenetischen Charakteristika [21].

Entsprechend dieser Klassifikation sind MDS von anderen myeloischen Malignitäten, wie z. B. myeloproliferative Neoplasien (MPN) oder den Mischformen (MDS/MPN), klar abgrenzbare Erkrankungen, die auch als eigenständiges Erkrankungsbild behandelt werden.

Die MDS-Diagnostik ist eine Ausschlussdiagnose, d. h. andere Krankheitsursachen für Zytopenien müssen anhand von biologischen Kennzeichen und anamnestischen Angaben ausgeschlossen werden. Demnach sind für die einwandfreie Diagnose und Klassifikation von MDS Blut- und Knochenmarkuntersuchungen unabdingbar, bei denen Dysplasien, Zahl und Ausmaß von Zytopenien, der prozentuale Anteil der Blasten, sowie genetische Veränderungen bestimmt werden [1]. Nach dem aktuellen Klassifikationssystem der WHO aus dem Jahr 2016 werden acht verschiedene MDS-Subtypen unterschieden (s. Tabelle 3-1). Ein Blastenanteil von mindestens 20 % in Blut und Knochenmark diskriminiert die MDS von den AML.

Tabelle 3-1: Klassifikation von MDS gemäß WHO-Klassifikation 2016 [21]

MDS-Entität	Anzahl Dysplasien	Anzahl Zytopenien	Vorliegen und Anteil an RS an erythroiden Zellen	Blastenanteil im KM und PB	Karyotyp
MDS-SLD	1	1 – 2	< 15 % / < 5 % <sup>(1)</sup>	KM: < 5 % PB: < 1 % keine Auerstäbchen	jegliche, außer den Kriterien der MDS mit isolierter del(5q) entsprechende Karyotypen
MDS-MLD	2 – 3	1 – 3	< 15 % / < 5 % <sup>(1)</sup>	KM: < 5 % PB: < 1 % keine Auerstäbchen	jegliche, außer den Kriterien der MDS mit isolierter del(5q) entsprechende Karyotypen
<b>MDS-RS</b> <b>MDS-RS-SLD</b>	1	1 – 2	≥ 15 % / ≥ 5 % <sup>(1)</sup>	KM: < 5 % PB: < 1 % keine Auerstäbchen	jegliche, außer den Kriterien der MDS mit isolierter del(5q) entsprechende Karyotypen
<b>MDS-RS-MLD</b>	2 – 3	1 – 3	≥ 15 % / ≥ 5 % <sup>(1)</sup>	KM: < 5 % PB: < 1 % keine Auerstäbchen	jegliche, außer den Kriterien der MDS mit isolierter del(5q) entsprechende Karyotypen
MDS mit isolierter del(5q)	1 – 3	1 – 2	jegliche	KM: < 5 % PB: < 1 % keine Auerstäbchen	del(5q) isoliert oder mit einer zusätzlichen Anomalie außer -7 oder del(7q)

MDS-Entität	Anzahl Dysplasien	Anzahl Zytopenien	Vorliegen und Anteil an RS an erythroiden Zellen	Blastenanteil im KM und PB	Karyotyp
MDS-EB MDS-EB-1	0 – 3	1 – 3	jegliche	KM: 5 – 9 % oder PB: 2 – 4 % keine Auerstäbchen	jegliche (ohne Einschränkung)
MDS-EB-2	0 – 3	1 – 3	jegliche	KM: 10 – 19 % oder PB: 5 – 19 % oder Auerstäbchen	jegliche (ohne Einschränkung)
MDS, unklassifizierbar mit 1 % peripheren Blasten	1 – 3	1 – 3	jegliche	KM: < 5 % PB: = 1 % <sup>(2)</sup> keine Auerstäbchen	jegliche (ohne Einschränkung)
mit SLD und Panzytopenie	1	3	jegliche	KM: < 5 % PB: < 1 % keine Auerstäbchen	jegliche (ohne Einschränkung)
basierend auf definierenden zytogenetischen Veränderungen	0	1 – 3	< 15 %	KM: < 5 % PB: < 1 % keine Auerstäbchen	MDS definierende Anomalie
<p><sup>(1)</sup> bei Vorliegen einer <i>SF3B1</i>-Mutation (Neuerung der WHO-Klassifikation 2016)</p> <p><sup>(2)</sup> 1 % periphere Blasten müssen zu mindestens zwei separaten Zeitpunkten bestimmt worden sein</p> <p>EB = Blastenexzess (<i>excess blasts</i>); KM = Knochenmark; MDS = Myelodysplastische Syndrome; MLD = Mehrlinien-Dysplasie (<i>multilineage dysplasia</i>); PB = peripheres Blut; RA = Refraktäre Anämie; RAEB = Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss (<i>refractory anaemia with excess blasts</i>); RARS = Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; RCUD = Refraktäre Zytopenie mit Einlinien-Dysplasie (<i>refractory cytopenia with unilineage dysplasia</i>); RCMD = Refraktäre Zytopenie mit Mehrlinien-Dysplasie (<i>refractory cytopenia with multilineage dysplasia</i>); RN = Refraktäre Neutropenie; RS = Ringsideroblasten; RT = Refraktäre Thrombozytopenie; <i>SF3B1</i> = <i>splicing factor 3B subunit 1</i>; SLD = Einlinien-Dysplasie (<i>single lineage dysplasia</i>); WHO = World Health Organization</p>					

Luspatercept ist zugelassen zur Anwendung bei Patienten mit transfusionsbedürftiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind. Patienten mit Ringsideroblasten sind damit prinzipiell vom Anwendungsgebiet umfasst. Gemäß WHO-Klassifikation 2016 bilden Ringsideroblast-positive Patienten eine eigene Untergruppe der MDS (MDS-RS, *MDS with ring sideroblasts*), die sich weiter unterteilt in MDS-RS mit Einlinien-Dysplasie (MDS-RS-SLD, *MDS with ring sideroblasts and single lineage dysplasia*) und MDS-RS mit Mehrlinien-Dysplasie (MDS-RS-MLD, *MDS with ring sideroblasts and multilineage dysplasia*)<sup>1</sup>. Als MDS mit Ringsideroblasten werden solche Patienten klassifiziert, deren Anteil der Ringsideroblasten an der Gesamtzahl erythroider Zellen im Knochenmark  $\geq 15\%$  ist,  $< 5\%$  bzw.  $< 1\%$  Blasten im Knochenmark bzw. peripheren Blut vorliegen, keine Auerstäbchen vorhanden sind und eine isolierte del(5q) ausgeschlossen ist.

Eine Ausnahme stellen Patienten mit einer *SF3BI*-Mutation dar, die bereits ab einem Anteil der Ringsideroblasten von  $\geq 5\%$  der erythroiden Zellen im Knochenmark als Ringsideroblast-positiv gelten. Bei allen weiteren Kennzeichen hat das Vorliegen einer *SF3BI*-Mutation keinen Einfluss auf die Klassifikation. Das Vorliegen von Ringsideroblasten ist mit Mutationen des *SF3BI*-Gens assoziiert. Diese Assoziation scheint ein früher Mechanismus während der MDS-Pathogenese zu sein, der mit der Manifestation eines distinkten Genexpressionsprofils und einer günstigen Prognose einhergeht. Dahingegen ist der prozentuale Anteil an Ringsideroblasten an sich prognostisch irrelevant, sodass für Patienten ohne *SF3BI*-Mutation weiterhin der Grenzwert von  $\geq 15\%$  herangezogen wird [21, 41, 42].

Von dieser Untergruppe der MDS mit Ringsideroblasten explizit ausgenommen sind Patienten, die aufgrund ihrer übrigen Kennzeichen zwar als Ringsideroblast-positive Patienten einzuordnen wären, zytogenetisch aber durch das Vorliegen einer isolierten del(5q) charakterisiert sind. Diese Patienten werden der eigenständigen Untergruppe der Patienten mit isolierter del(5q) (MDS mit isolierter del(5q)) zugeordnet [21].

### **Risikostratifizierung der MDS**

Auch für die Einteilung von MDS-Patienten entsprechend ihres individuellen Risikoprofils (Risikostratifizierung) sind neben der Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Komorbiditäten vor allem krankheitsbiologische Parameter ausschlaggebend. Neben dem medullären Blastenanteil und zytogenetischen Befunden, die auch im Rahmen der morphologischen Klassifikation herangezogen werden, stellen der Transfusionsbedarf, Blutzellwerte und LDH (Lactatdehydrogenase)-Werte die wichtigsten prognostischen Parameter dar [1].

---

<sup>1</sup> In der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2008 klassifiziert als refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS, *refractory anaemia with ring sideroblasts*) und refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten (RCMD-RS, *refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ring sideroblasts*); s. auch Tabelle 3-1

Als validierte Instrumente zur Risikostratifizierung stehen das *International Prognostic Scoring System* (IPSS) und dessen überarbeitete Version, das IPSS-R (IPSS-revised), zur Verfügung [1-3, 43-46]. Das IPSS-R ist eine Weiterentwicklung des 1997 entwickelten IPSS und ermöglicht durch Berücksichtigung weiterer seltener Karyotypen und einer stärkeren Differenzierung der ursprünglichen Kriterien (Zytopenie(n), chromosomale Veränderungen und Gehalt an Knochenmarkblasten) eine detailliertere Einteilung der Patienten und damit eine genauere Abschätzung der Prognose (s. Tabelle 3-2) [44]. Auch wenn das IPSS-R aufgrund der umfassenderen Bewertung dem IPSS überlegen ist und als aktuelle Version heutzutage den Stand der medizinischen Erkenntnisse bestmöglich abdeckt, findet auch das IPSS noch Anwendung und wird von aktuellen Leitlinien und Publikationen weiterhin berücksichtigt.

Mithilfe dieser Prognosescores werden die Patienten verschiedenen Risikogruppen zugeordnet, welche unter Berücksichtigung von Alter, Allgemeinzustand und Wunsch des Patienten die Therapieplanung wesentlich beeinflussen. Auch die Therapieempfehlungen aktueller Leitlinien orientieren sich an diesen Risikokategorien (Niedrigrisiko- vs. Hochrisiko-MDS) und den damit einhergehenden Therapiezielen [1, 43, 44].

Tabelle 3-2: Prognosesystem IPSS-R gemäß Greenberg et al. 2012 [44]

IPSS-R Risikostratifizierung	Score-Punkte						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
<b>Prognostische Variable</b>							
<b>Zytogenetik<sup>(1)</sup></b>	sehr gut	-	gut	-	intermediär	schlecht	sehr schlecht
<b>Blastenanteil im KM [%]</b>	≤ 2	-	> 2 – < 5 %	-	5 – 10 %	> 10 %	-
<b>Hb [g/dl]</b>	≥ 10	-	8 – < 10	< 8	-	-	-
<b>Thrombozytenzahl [<math>\times 10^9/l</math>]</b>	≥ 100	50 – < 100	< 50	-	-	-	-
<b>ANC [<math>\times 10^9/l</math>]</b>	≥ 0,8	< 0,8	-	-	-	-	-
<b>Risikostrata</b>	<b>Summenscore</b>						
<b>sehr niedrig</b>	≤ 1,5						
<b>niedrig</b>	2 – 3						
<b>intermediär</b>	3,5 – 4,5						
<b>hoch</b>	5 – 6						
<b>sehr hoch</b>	> 6						
<sup>(1)</sup> Zytogenetische Anomalien: sehr gut (mOS = 5,4 Jahre): -Y; del(11q); gut (mOS = 4,8 Jahre): normal, del(5q), del(12p), del(20q), doppelte inkl. del(5q); intermediär (mOS = 2,7 Jahre): del(7q), +8, +19, i(17q), jegliche andere einzelne oder doppelten unabhängigen Klone; schlecht (mOS = 1,5 Jahre): -7; inv(3)/t(3q)/del(3q), doppelte inkl. -7/del(7q), komplex = 3 Anomalien; sehr schlecht (mOS = 0,7 Jahre): komplex = > 3 Anomalien - = nicht zutreffend; ANC = absolute Neutrophilenzahl ( <i>absolute neutrophil count</i> ); Hb = Hämoglobin; KM = Knochenmark; mOS = medianes Gesamtüberleben ( <i>median overall survival</i> )							

### *Niedrigrisiko-MDS*

Als Niedrigrisiko-MDS werden frühe Phasen der MDS klassifiziert, die insbesondere durch einen verfrühten und vermehrten Zelltod myeloischer Progenitorzellen gekennzeichnet sind, welche sich vor allem in peripheren Zytopenien bei gleichzeitig zellreichem Knochenmark widerspiegeln. Im Vordergrund der Erkrankung stehen entsprechend die Zytopenien und die damit verbundenen Symptome, weniger das Risiko einer Progression in eine AML.

Gemäß IPSS-R lassen sich Patienten mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (bzw. niedrigem oder intermediärem-1 Risiko gemäß IPSS) als Niedrigrisiko-MDS-Patienten zusammenfassen. Bei ca. 70 – 80 % der Patienten tritt als Erstmanifestation eine Anämie infolge eines Erythrozyten-Reifungs-Defekts auf, welche auch als Kernsymptom angesehen werden kann [1-3]. Das vorliegende Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst genau diese Patienten mit Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS.

Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von Niedrigrisiko-MDS-Patienten liegt bei über 3 Jahren (sehr niedriges, niedriges oder intermediäres Risiko gemäß IPSS-R: 8,8, 5,3 und 3,0 Jahre; niedriges oder intermediäres-1 Risiko gemäß IPSS: 5,7 und 3,5 Jahre). Die mediane Zeit, bis zu der 25 % der Niedrigrisiko-MDS-Patienten eine Progression in eine AML erfahren, beträgt bei Patienten mit niedrigem Risiko ca. 10 Jahre und mit intermediärem Risiko ca. 3 Jahre. Für Patienten mit sehr niedrigem Risiko gemäß IPSS-R liegen bisher keine abschließenden Schätzungen vor, das 25 %-Quartil der Zeit bis zur AML-Progression liegt nach jetzigem Stand bei mindestens 14,5 Jahren.

### *Hochrisiko-MDS*

Im fortgeschrittenen Stadium ist die Proliferation der malignen Stammzellen verstärkt, was in einer zunehmenden Verdrängung der normalen Hämatopoese und einer starken Expansion unreifer myeloischer Zellen (Blasten) resultiert [47]. Das Risiko einer Progression in eine AML ist entsprechend erhöht. MDS und AML bilden ein biologisches Kontinuum. Ab einem Blastenanteil von  $\geq 20$  % im peripheren Blut oder im Knochenmark liegt eine AML vor [21].

Der Hochrisiko-MDS werden Patienten mit einem hohen oder sehr hohen Prognosescore gemäß IPSS-R (bzw. intermediärem-2 und hohem Risiko gemäß IPSS) zugeordnet. Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt bei diesen Patienten nur ca. 1 – 2 Jahre (hohes und sehr hohes Risiko gemäß IPSS-R: 1,6 und 0,8 Jahre; intermediäres-1 und hohes Risiko gemäß IPSS: 1,2 und 0,4 Jahre). Der Anteil an Patienten, deren MDS in eine AML voranschreitet liegt bei ca. 15 – 25 % [35, 48, 49]. Die Behandlung zielt entsprechend primär auf eine Verlängerung der Lebenszeit und Vermeidung der Progression in eine AML ab.

### *Weitere Faktoren mit Einfluss auf die Prognose von MDS*

#### Alter und Komorbiditäten

Neben den krankheitsspezifischen Charakteristika von MDS haben insbesondere das Alter und das Vorliegen von Komorbiditäten Einfluss auf die individuelle Prognose der Patienten. MDS treten verhältnismäßig spät im Leben auf. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei circa 71 – 78 Jahren [20, 35]. Laut einer Registerauswertung des Düsseldorfer MDS-Register sind Frauen etwas seltener (46 % vs. 54 %) und im Median in höherem Alter (78 Jahre vs. 69 Jahre) betroffen als Männer [20]. Aufgrund des fortgeschrittenen Alters weist ein Großteil der MDS-Patienten bereits bei Diagnosestellung der MDS weitere Komorbiditäten auf, darunter insbesondere Diabetes, Herzinsuffizienz und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD). Die chronische Anämie kann Komorbiditäten, wie z. B. Herzkrankheiten, weiter verstärken [1]. Drüber hinaus ist das Vorliegen von Komorbiditäten mit einem ungünstigeren Krankheitsverlauf, einer schlechteren Überlebensprognose und einer verminderten Lebensqualität assoziiert [27, 35, 50]. Insbesondere bei älteren Patienten (> 80 Jahre) ist ein zunehmender Anteil der Todesfälle auf das Vorliegen von Komorbiditäten zurückzuführen [35]. Des Weiteren können Alter und Komorbiditäten einen eingeschränkten Einsatz von Eisenchelatoren bedingen, sodass es zu einer nur unzureichenden Behandlung der transfusionsbedingten Eisenüberladung kommen kann. Diese steht wiederum in einem klaren Zusammenhang mit weiteren Komorbiditäten. Eine Reduktion der Transfusionslast und dadurch bedingte Reduktion der Eisenüberladung könnte sich somit auch positiv auf die Komorbiditäten und schlussendlich auf das Gesamtüberleben auswirken [30].

#### Vorliegen von Ringsideroblasten – MDS-RS

Das Vorliegen von Ringsideroblasten im Knochenmark charakterisiert eine eigene MDS-Population (s. auch Klassifikation von MDS auf S. 16 f.). Beim Großteil der Patienten mit MDS-RS liegt hinsichtlich ihres individuellen IPSS(-R)-Risikoprofils ein Niedrigrisiko-MDS vor, d. h. die Überlebenswahrscheinlichkeit ist relativ hoch (im Median  $\geq 3$  Jahre) und ein akutes Risiko einer Progression in eine AML besteht nicht [51]. Häufig liegt eine Mutation des *SF3B1*-Gens vor (ca. 80 – 90 % der MDS-RS-Patienten), welche sich scheinbar günstig auf die Prognose auswirkt [21, 42, 52].

Trotz dieser vergleichsweise günstigen Prognoseschätzung stellt die Therapie der symptomatischen Anämie bei Patienten mit MDS-RS eine besondere Herausforderung dar. Zwar sprechen diese Patienten bei niedrigem endogenen EPO-Spiegel und geringer Transfusionslast ähnlich gut auf eine Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Agenzien (ESA) an, jedoch hält das Ansprechen im Vergleich zu anderen Niedrigrisiko-MDS-Typen kürzer an [53, 54]. Patienten mit MDS-RS haben zudem zumeist einen erhöhten EPO-Spiegel, sodass die Ansprechraten auf eine ESA-Therapie bereits initial sehr gering sind und eine ESA-Therapie i. d. R. nicht indiziert ist [54, 55]. Sofern eine ESA-Therapie ungeeignet oder fehlgeschlagen ist, bleibt für die Behandlung von Patienten mit Anämie aufgrund von MDS-RS als alleinige Therapieoption die regelmäßige Transfusion von EK. Aufgrund einer vergleichsweise guten Prognose sind Patienten mit MDS-RS verhältnismäßig lange einer Transfusionstherapie ausgesetzt, sodass sie von den negativen Auswirkungen dieser Therapie auf Mortalität und Morbidität, insbesondere

auch die Eisenüberladung, stark betroffen sind [56]. Für genau diese Patienten stellt Luspatercept gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet eine neue, wirksame Behandlungsoption dar.

### **Therapie von MDS**

Auch wenn der Beginn der Erkrankung aufgrund geringgradiger Zytopenie(n) asymptomatisch verlaufen kann, werden die meisten Patienten im Verlauf der Erkrankung schnell therapiebedürftig (vgl. auch Klinisches Bild / natürlicher Verlauf der Niedrigrisiko-MDS auf S. 14 f.). In den meisten Fällen stellt die symptomatische Anämie die erste Indikation für therapeutische Maßnahmen dar [1].

Die konkreten Therapieziele der Behandlung der MDS werden u. a. beeinflusst durch die Krankheitsprognose, bereits bestehende Komplikationen und Risiken (z. B. Alter und Komorbiditäten) sowie den Patientenwunsch [1, 2]. Diese sind getrennt nach den Risikostrata Niedrigrisiko-MDS und Hochrisiko-MDS nachfolgend kurz zusammengefasst:

- Patienten mit Niedrigrisiko-MDS haben eine gute Prognose, d. h. eine relativ lange Überlebenswahrscheinlichkeit (im Median 3 – 9 Jahre) und kein akutes Risiko einer Progression in eine AML (vgl. auch Prognose und Risikostratifizierung von MDS auf S. 19 f.), sodass im Vordergrund der Behandlung die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität und der Autonomie steht (vgl. auch Abbildung 3-1). Konkrete Maßnahmen zur Erreichung dieses Therapieziels sind
  - die Behandlung der MDS-Grunderkrankung, d. h. die Behandlung der Zytopenie(n) und damit einhergehenden Symptomen, allen voran die Therapie der Anämie (stabile Erhöhung des Hb-Spiegels) und
  - die Vermeidung der transfusionsbedingten Komplikationen (vgl. Supportive Behandlung der Anämie auf S. 26 f.) durch jegliche Reduktion der Transfusionslast und wo möglich das Erreichen einer Transfusionsfreiheit.
- Patienten mit Hochrisiko-MDS haben ein hohes Risiko für eine Progression in eine AML sowie eine schlechtere Überlebensprognose (im Median 1 – 2 Jahre; vgl. auch Prognose und Risikostratifizierung von MDS auf S. 19 f.), sodass vor allem
  - die Verhinderung oder zumindest Verlangsamung der Erkrankungsprogression und
  - die Verlängerung des Gesamtüberlebens relevante Therapieziele darstellen.

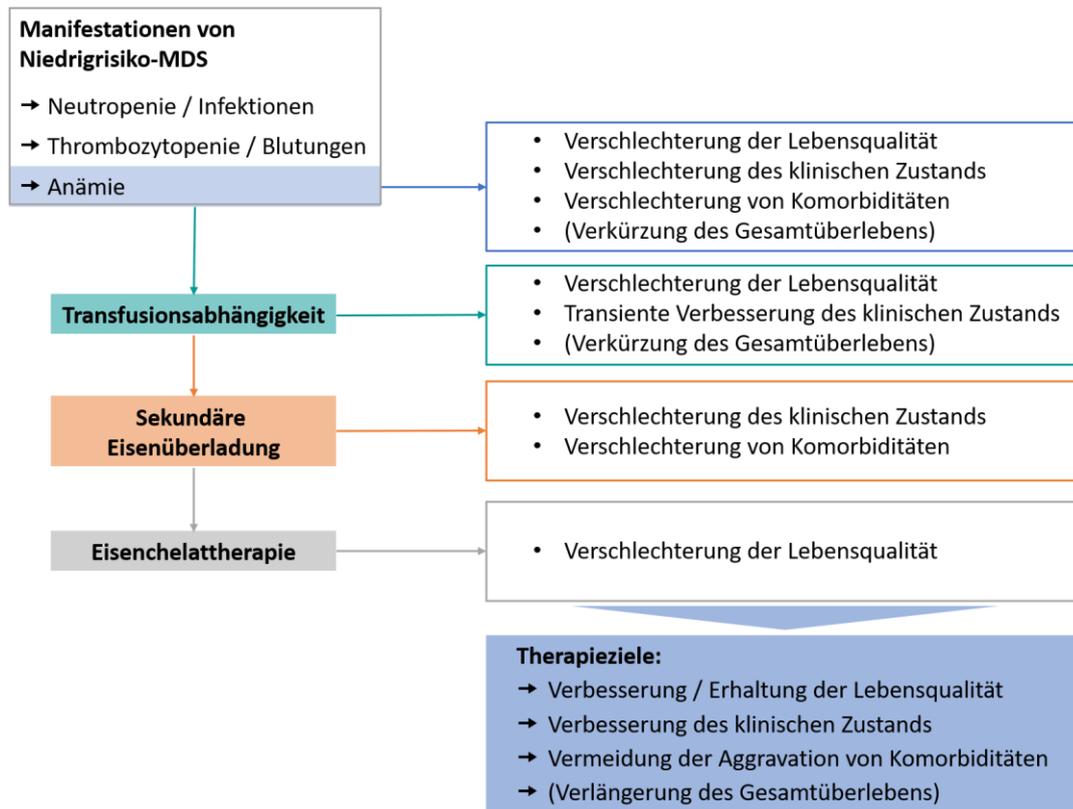


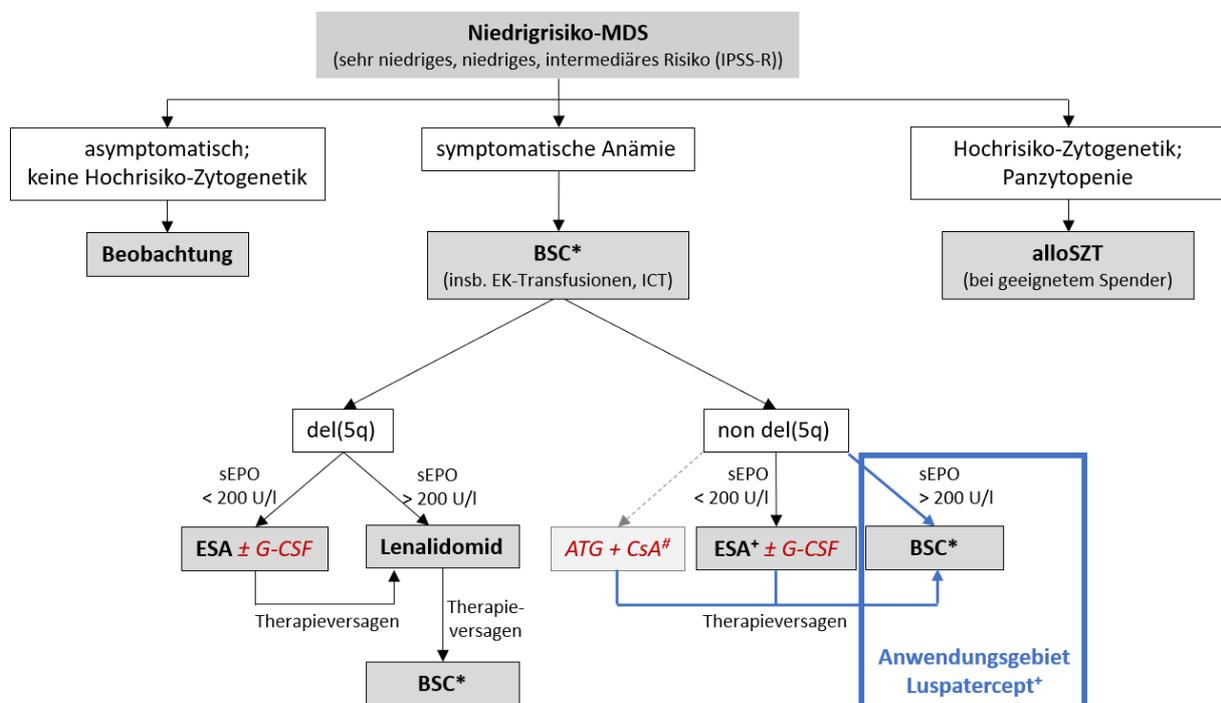
Abbildung 3-1: Auswirkungen der Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS und korrespondierende Therapieziele

Diese unterschiedlichen Charakteristika und Therapieziele der Niedrigrisiko- und Hochrisiko-MDS bedingen, dass für die Therapie in Abhängigkeit dieser zwei Risikostrata unterschiedliche Arzneimittel zugelassen sind und zur Verfügung stehen. Die Wahl der Behandlung richtet sich zudem nach dem klinischen Zustand des Patienten unter Berücksichtigung von Alter und Komorbiditäten sowie der MDS-Klassifikation und dem Patientenwunsch. Dabei stehen Ärzte und Patienten bei der Behandlung von MDS vor mehreren Herausforderungen [57]:

1. MDS umfassen eine heterogene Gruppe neoplastischer Erkrankungen mit verschiedenen Pathophysiologien und genetischen und molekularen Anomalien.
2. Der Krankheitsverlauf ist chronisch progredient, d. h. die Eignung von Therapieoptionen kann im Krankheitsverlauf variieren und Wirkungsverluste der eingesetzten Therapien sind bei nahezu allen Patienten zu beobachten.
3. Es stehen nur wenige zugelassene Medikamente für die Behandlung von MDS zur Verfügung (Niedrigrisiko-MDS: ESA, Lenalidomid; Hochrisiko-MDS: Azacitidin).
4. Nur bei einem kleinen Teil der Patienten mit MDS stimmen die Charakteristika ihrer Erkrankung mit den Spezifikationen im Anwendungsgebiet zugelassener Arzneimittel überein.

Dementsprechend ist der Bedarf für weitere wirksame Behandlungsoptionen extrem hoch, insbesondere für solche Patienten, für die derzeit lediglich supportive Therapien zur Verfügung stehen, da diese auch selbst mit einigen, teils schwerwiegenden, Nachteilen einhergehen können (vgl. Abbildung 3-1 und Supportive Behandlung der Anämie auf S. 26 f.). Dies trifft vor allem auf Patienten mit Niedrigrisiko-MDS zu, die auf eine EPO-basierte Therapie, d. h. eine ESA-Therapie, nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind und aufgrund ihres Karyotyps auch nicht für Lenalidomid in Frage kommen (siehe Abbildung 3-2). Die einzelnen Behandlungsoptionen sind im Nachfolgenden näher beschrieben. Da die Hochrisiko-MDS nicht vom Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst ist, wird auf die dort zur Verfügung stehenden Therapieoptionen nicht näher eingegangen.

### Therapieoptionen Niedrigrisiko-MDS (IPSS-R sehr niedrig, niedrig oder intermediär)



Eigene Abbildung in Anlehnung an Leitlinien- und Expertenempfehlungen [1, 2, 58];

rot: ohne Zulassung für jeweilige Patientenpopulation (Off-Label-Einsatz); #: Einsatz nur bei Patienten < 60 – 65 Jahren mit geringer, < 2 Jahren bestehenden Transfusionsabhängigkeit, Blastenanteil ≤ 5 % oder hypozellulärem KM und HLA-DR15-Positivität; \*: supportive Behandlung mit EK-Transfusionen, ggf. in Kombination mit ICT; +: ein Ansprechen ist bei Patienten mit sEPO < 500 U/l möglich; \*\*: gemäß Zulassung kommen Patienten mit MDS-RS für eine Luspatercept-Therapie infrage

alloSZT = allogene Stammzelltransplantation; ATG = Antithymozytenglobulin; BSC = Best-Supportive-Care; CsA = Cyclosporin A; EK = Erythrozytenkonzentrat; ESA = Erythropoese-stimulierende Agenzien (*erythropoiesis-stimulating agents*); G-CSF = Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor (*granulocyte colony-stimulating factor*); HLA-DR15 = Histokompatibilitätsantigen-DR15; ICT = Eisenchelatherapie (*iron chelating therapy*); IPSS-R = *International Prognostic Scoring System-revised*; KM = Knochenmark; MDS = Myelodysplastische Syndrome; RS = Ringsideroblasten; sEPO = serum Erythropoetin

Abbildung 3-2: Therapiealgorithmus der Niedrigrisiko-MDS

### *Beobachtendes Abwarten („watch and wait“)*

Je nach Ausprägung der Zytopenie(n) und unter Berücksichtigung der Begleitumstände, wie Komorbiditäten und Alter der Patienten, kann ein beobachtendes Abwarten („watch and wait“) ausreichend sein. Sobald eine symptomatische Zytopenie vorliegt – in den meisten Fällen eine symptomatische Anämie – besteht eine Indikation zur Therapie [1].

### *Kurative Behandlungsmöglichkeiten*

Für Patienten mit MDS gibt es nur eine einzige potentiell kurative Therapieoption: die allogene Stammzelltransplantation (alloSZT). Dieses Verfahren kommt jedoch nur für einen kleinen Anteil an fitten Patienten in Frage und ist zumeist Patienten mit Hochrisiko-MDS vorbehalten [1-3]. Insbesondere für Patienten in fortgeschrittenem Alter (> 65 Jahre) ist diese Behandlung aufgrund des oftmals schlechteren Allgemeinzustands und dem Vorliegen von Komorbiditäten nur in seltenen Fällen geeignet. Für Niedrigrisiko-MDS-Patienten legen Ergebnisse einer Studie nahe, dass die Erfolgsaussichten einer alloSZT hinsichtlich des Gesamtüberlebens größer sind, wenn diese Therapieoption für den Zeitpunkt eines Voranschreitens der Erkrankung aufgespart wird [59]. Eine Abwägung der Indikationsstellung bei Niedrigrisiko-MDS-Patienten sollte insbesondere bei jüngeren Patienten mit niedrigem Krankheitsrisiko und schwerer Zytopenie, insbesondere Thrombozytopenie mit Versagen auf Erstlinientherapie und/oder zytogenetischen bzw. molekularen Markern mit Hinweis auf eine schlechte Prognose (bspw. *TP53*) stattfinden [1].

Die alloSZT 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 den größten Anteil an MDS-Patienten, insbesondere Patienten mit Niedrigrisiko-MDS, stehen weder potentiell kurative noch andere Therapieoptionen zur Verfügung. Bei diesen Patienten stellt eine gute supportive Behandlung mit dem Ziel, die auftretenden Zytopenie(n) zu behandeln und die Lebensqualität zu erhalten bzw. zu verbessern, die Behandlungsbasis dar [1, 2].

### Supportive Behandlung der Anämie

Zentraler Bestandteil der Therapie einer Anämie ist die supportive Behandlung mit EK-Transfusionen, welche in Abhängigkeit des klinischen Zustands (dynamisch bestimmt durch Symptome, Alter, Erkrankungsstadium, individuelle Patientenbiologie, Komorbiditäten) des Patienten verabreicht werden [1].

Durch EK-Transfusionen kann der Erythrozyten-Reifungs-Defekt, ein Mechanismus, der der ineffektiven Erythropoese zugrunde liegt, nicht korrigiert werden. Als Folge dessen kann mit einer Transfusionstherapie immer nur eine temporäre Kompensation des Erythrozyten-Mangels und Erhöhung des Hb-Werts erreicht werden. Schwerwiegende Anämie-Symptome können so zwar vermieden werden, jedoch kommt es im Rahmen der Transfusionstherapie zu Schwan-

kungen des Hb-Spiegels, die für die Patienten spürbar (z. B. in Form von Belastungsintoleranzen) und mit Anämie-bedingten Schäden (bspw. Verschlechterung von Komorbiditäten und des Gesundheitszustands) verbunden sind. Eine dauerhafte Stabilisierung der Symptomatik ist nicht möglich, was sich negativ auf das Befinden der Patienten auswirken kann (vgl. auch Lebensqualität von Patienten mit MDS auf S. 31 f.).

Darüber hinaus sind EK-Transfusionen mit akut und verzögert auftretenden Risiken und unvermeidlichen Komplikationen verbunden, darunter die transfusionsbedingte, sekundäre 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 [30, 60]. Auch wenn aufgrund des fortgeschrittenen Alters von MDS-Patienten eine klare Abgrenzung zwischen altersbedingter und Siderose-bedingter Komorbidität schwierig ist, deuten mehrere Studien auf einen negativen Einfluss der transfusionsbedingten Eisenüberladung auf die Morbidität und Mortalität von MDS-Patienten hin [29, 30, 60-62]. 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) [30, 36, 63]. Ebenfalls diskutiert wird eine mögliche Rolle der Eisenüberladung auf die Progression der Erkrankung durch Verstärkung eines für die Expansion maligner Zellen begünstigten Milieus im Knochenmark [63]. Darüber hinaus sind Patienten mit Eisenüberladung anfälliger für Infektionen, was insbesondere vor dem Hintergrund der oftmals Vorliegenden Immunsuppression und Neutropenie von MDS-Patienten problematisch ist.

In aktuellen Leitlinien zur Behandlung von MDS wird daher für chronisch transfusionsabhängige Patienten (Transfusionslast > 20 EK-Einheiten oder Serum-Ferritin-Spiegel > 1.000 ng/ml) eine Therapie mit Eisenchelatoren empfohlen, um die sekundäre Häm siderose und die damit verbundenen Effekte zu verringern und überschüssiges Eisen aus dem Körper zu entfernen [1, 2]. Der sFerritin-Spiegel dient als klinisch relevanter Parameter zur Bemessung des Eisenhaushalts im Körper. Ein sFerritin-Spiegel > 1.000 ng/ml deutet auf eine Eisenüberladung hin [1]. Als unabhängiger prognostischer Faktor hinsichtlich eines verkürzten Überlebens geht mit jeder weiteren Erhöhung des sFerritin-Spiegels eine Steigerung des Mortalitätsrisikos einher [63]. In Deutschland zugelassen sind das subkutan applizierte Deferoxamin und das oral verabreichte Deferasirox [64, 65]. 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.

Mehrere Registerauswertungen und retrospektive Studien weisen auf einen Überlebensvorteil bei transfusionsabhängigen Patienten hin, die mit Eisenchelatoren behandelt wurden [30, 57, 60, 63]. Ergebnisse der bislang ersten und einzigen randomisiert kontrolliert durchgeführten Studie zur langfristigen Wirksamkeit von Eisenchelatoren bei transfusionsabhängigen MDS-Patienten, der TELESTO-Studie (NCT00940602), wurden 2018 auf dem jährlichen Kongress

der *American Society of Hematology* vorgestellt. Die Ergebnisse, insbesondere hinsichtlich des verbesserten ereignisfreien Überlebens durch eine Verringerung von kardialen Komplikationen, unterstützen den Einsatz von Eisenchelatoren bei transfusionsabhängigen MDS-Patienten [57].

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) sowie Okulo- und Ototoxizität (Deferoxamin, Deferasirox) gestalten den Einsatz nicht ganz unproblematisch [64, 65]. Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen sind zudem häufig und können die Therapieadhärenz der Patienten vermindern [66, 67]. In einer Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Deferasirox in MDS-Patienten war bei knapp der Hälfte der Therapieabbrecher der Grund für den Behandlungsabbruch das Auftreten von Nebenwirkungen [67]. Diese können zudem 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 Eisenchelationstherapie ist daher die Vermeidung der Transfusionen selbst, was sich auch in den etablierten und anerkannten Therapiezielen einer Transfusionsfreiheit bzw. Reduktion der Transfusionslast widerspiegelt [68, 69].

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 [30, 70]. In einer Online-Befragung von MDS-Patienten konnte eine klare Korrelation zwischen der Transfusionsabhängigkeit und dem Auftreten von Hautausschlägen festgestellt werden, was die Belastung der Patienten durch Transfusionsnebenwirkungen verdeutlicht [30]. 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 [30, 70, 71].

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 [70, 71]. Da MDS-Patienten oftmals immunsupprimiert sind und Neutropenien aufweisen, sind sie hinsichtlich des Infektionsrisikos besonders gefährdet [30].

Unter den langfristigen Transfusionsreaktionen ist u. a. die Alloimmunität hervorzuheben: Etwa 10 – 30 % aller transfundierten MDS-Patienten entwickeln im Laufe der Behandlung Antikörper gegen spezifische Erythrozyten-Antigene. Dies führt einerseits zu einem erhöhten organisatorischen Aufwand bei der Bestimmung geeigneter Blutspender – international empfohlen ist ein Abgleich mindestens hinsichtlich der Blutgruppensysteme AB0, Rhesus und Kell –, andererseits besteht bei unzureichendem Abgleich das Risiko einer schweren Allo- und im Verlauf auch Autoimmunhämolyse [29, 72, 73].

Durch die chronische Transfusionsabhängigkeit ist davon auszugehen, dass das Risiko für Transfusionskomplikationen und -nebenwirkungen bei diesen Patienten latent erhöht ist. Die Transfusionsabhängigkeit ist darüber hinaus ein unabhängiger negativer Prognosefaktor für das Gesamtüberleben, was den negativen Einfluss einer Transfusionstherapie weiter unterstreicht [28, 30, 74-76].

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 [77, 78]. 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, birgt aber andererseits das Risiko teils schwerwiegender Folgekomplikationen, wie 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.

#### Supportive Behandlung der Neutropenie und Thrombozytopenie

Therapieoptionen, die für die Behandlung anderer Zytopenien als der Anämie, wie z. B. der Neutropenie oder Thrombozytopenie, zum Einsatz kommen können, sind die Monotherapie mit Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor (*granulocyte-colony stimulating factor*; G-CSF) oder thrombopoetische Wachstumsfaktoren wie Romiplostim oder Eltrombopaq im Off-Label-Einsatz [1-3, 79]. Darüber hinaus können Thrombozytenkonzentrate bei klinischen Blutungszeichen unter besonderer Abwägung des Nutzens und der Risiken transfundiert werden. Ähnlich wie bei der Transfusion von EK sind dabei transfusionsassoziierte Risiken wie allergische/anaphylaktische Reaktionen, Infektionen und die Alloimmunisierung besonders zu berücksichtigen [1, 39]. Auch Tranexamsäure kann zur Linderung der Blutungssymptome bei schweren Thrombozytopenien zum Einsatz kommen. Zur Behandlung von Infektionen, die Manifestationen einer Neutropenie darstellen können, wird die Anwendung von Antibiotika empfohlen [1-3]. Die Behandlung anderer Zytopenien als der Anämie ist vom Anwendungsgebiet von Luspatercept nicht umfasst.

### *Weitere Behandlungsmöglichkeiten*

Eine gute supportive Therapie stellt den Grundpfeiler – und oftmals auch einzig möglichen Pfeiler – einer Behandlung der MDS dar. Neben der alloSZT, die nur wenigen, ausgewählten Patienten zur Verfügung steht, und den supportiven Behandlungsmaßnahmen kommen als weitere zugelassene Behandlungsoptionen hämatopoetische Wachstumsfaktoren (ESA) und Lenalidomid in Frage. In Leitlinien werden darüber hinaus die Immunsuppressiva Antithymozytenglobulin (ATG) und Cyclosporin A (CsA) genannt, welche in Deutschland zur Behandlung der MDS nicht zugelassen sind, d. h. allenfalls als Off-Label-Therapie zum Einsatz kommen können. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung und der auf kleine Patientenkollektive der MDS limitierten Evidenz der Behandlungsoptionen, stellen diese Therapien keine Behandlungsoptionen für alle MDS-Patienten dar.

### ESA – Epoetin

Für Patienten mit Niedrigrisiko-MDS und niedrigem EPO-Spiegel stehen als zugelassene Behandlungsoptionen Arzneimittel der Wirkstoffklasse der ESA (rekombinantes Epoetin) zur Verfügung [80, 81]. In aktuellen Leitlinien wird Epoetin in Anlehnung an den Nordic-Score für Patienten mit einem EPO-Spiegel  $< 500$  U/l empfohlen, wobei zusätzlich auch die Transfusionslast ( $< 2$  EK-Transfusionen/Monat) in die Therapieentscheidung mit einfließt [1-3, 82]. Zugelassen ist rekombinantes Epoetin jedoch nur für Patienten mit EPO-Spiegeln  $< 200$  U/l [80, 81]. Die Prognose für ein Therapieansprechen auf eine Epoetin-Behandlung ist für Patienten mit niedrigem EPO-Spiegel und geringer Transfusionslast ( $< 200$  U/l bzw.  $< 500$  U/l und  $< 2$  EK-Transfusionen/Monat) mit Ansprechraten um 75 % gut. Die Evidenzlage für die Kombination von Epoetin mit G-CSF ist niedrig, nur in seltenen Fällen kann die Ansprechrate erhöht werden [1, 53]. Im Vergleich dazu ist die Prognose für einen Therapieerfolg für Patienten mit hohem EPO-Spiegel und hoher Transfusionslast ( $\geq 200$  U/l bzw.  $\geq 500$  U/l und einer Transfusionslast von  $\geq 2$  EK-Transfusionen/Monat) schlecht, sodass die Behandlung mit Epoetin bei diesen Patienten nicht in Frage kommt [83, 84]. Darüber hinaus ist ein Therapieansprechen auf Epoetin nur vorübergehend. Auch bei initialem Therapieansprechen auf Epoetin werden viele Patienten im Verlauf therapieresistent, sodass auch hier eine Weiterbehandlung mit Epoetin nicht indiziert ist [53]. Die durchschnittliche Ansprechdauer beträgt 1 – 2 Jahre, bei Patienten mit MDS mit Ringsideroblasten ist die Ansprechdauer zumeist kürzer [53, 85].

### Lenalidomid

Für Patienten mit transfusionsabhängiger Niedrigrisiko-MDS mit isolierter Del(5q)-Anomalie steht Lenalidomid als zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung [86]. MDS mit isolierter del(5q) sind gemäß WHO-Klassifikation eine klar von anderen MDS-Subtypen, bspw. MDS mit Ringsideroblasten, abzugrenzende Krankheitsentität [21]. Damit ist Lenalidomid vom Anwendungsgebiet von Luspatercept ausgeschlossen.

### Immunsuppressiva – ATG und CsA

Als weitere Behandlungsoption wird eine immunsuppressive Therapie mit ATG mit oder ohne CsA in den Leitlinien genannt [1, 3]. Die höchsten Ansprechraten sind bei relativ jungen Patienten (< 60 – 65 Jahren) mit geringer, nicht länger als seit zwei Jahren bestehender Transfusionsabhängigkeit, einem Blastenanteil  $\leq 5\%$  oder hypozellulärem Knochenmark und Histo-kompatibilitätsantigen-DR15(HLA-DR15)-Positivität zu erwarten [1-3, 87]. Eine immunsuppressive Therapie ist somit nur einem sehr kleinen, definierten Patientenkollektiv vorbehalten [88]. In Deutschland sind diese Arzneimittel nicht für die Behandlung von MDS zugelassen. Darüber hinaus haben sie lediglich aufgrund positiver Erfahrungen in einem klar definierten Patientenkollektiv Eingang in aktuelle Leitlinien gefunden.

### **Lebensqualität von Patienten mit MDS**

Die Lebensqualität von Patienten mit MDS kann durch eine Vielzahl an Faktoren beeinträchtigt werden. Dazu zählen nicht nur erkrankungsbezogene Symptome und notwendige therapeutische Behandlungsmaßnahmen, sondern auch mit dem hohen Erkrankungsalter oftmals einhergehende Komorbiditäten sowie eine altersbedingte Gebrechlichkeit [26, 27, 89].

Einen maßgeblichen Einfluss auf die Lebensqualität hat die durch die ineffektive Erythropoese bedingte Anämie. 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 [26-31]. Laut einer Patientenbefragung der *MDS UK Patient Support Group* sind Fatigue (76 %), und Atemnot (62 %) die zwei häufigsten Symptome von MDS-Patienten [32]. Die Belastungsintoleranzen der Anämie stellen die größte Herausforderung der Niedrigrisiko-MDS 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. Anders als bei Erkrankungen oder Verletzungen, die äußerlich direkt sichtbar sind, wie etwa bei einem gebrochenen Bein, ist eine Anämie nicht sichtbar. Als Außenstehender fehlt entsprechend oftmals das Verständnis für das Verhalten von Patienten mit Anämie. Die Kraft zur Durchführung ganz alltäglicher Aufgaben fehlt, sodass Patienten mitunter auf die Unterstützung von Familienangehörigen oder Pflegern angewiesen sind. So hat MDS laut einer Patientenbefragung in Großbritannien bei einem Großteil der transfusionsabhängigen MDS-Patienten (78 %) Einfluss auf die Fähigkeit gewöhnliche Aktivitäten auszuführen. 81 % der befragten transfusionsabhängigen Patienten gaben an, dass sie aufgrund der Erkrankung auf Unterstützung angewiesen sind, 59 % benötigten Unterstützung durch den Ehepartner, um zu den regelmäßigen Arztterminen begleitet zu werden [32, 33]. Die Abhängigkeit und Einschränkung der Autonomie beeinträchtigten die Lebensqualität zusätzlich.

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 [30]. 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 [32, 90]. Eine Verringerung dieser Fluktuationen könnte die Lebensqualität maßgeblich verbessern [29]. Gleichzeitig ist dieses Ziel im Rahmen einer Transfusionstherapie kaum realisierbar, da die Transfusionszyklen so weit wie möglich gestreckt werden, um transfusionsassoziierte Risiken zu minimieren. Dies geht zwangsläufig mit Schwankungen und niedrigen Spiegeln des Hb-Werts einher. Darüber hinaus sind die Phasen mit niedrigen Hb-Werten, d. h. deutlicher Anämie, mit direkten klinischen Schäden wie der Verschlechterung von Komorbiditäten und Folgebehandlungen verbunden. Dies hat wiederum negative Auswirkungen auf den Allgemeinzustand und die Lebensqualität des Patienten.

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 Aktivitäten, z. B. im Rahmen der Familie, stark einschränken kann. Um sowohl die häufigen Arzttermine wahrzunehmen als auch an anderen Aktivitäten teilzunehmen sind transfusionsabhängige MDS-Patienten häufig auf die Hilfe von Familienmitgliedern oder anderen Personen angewiesen [30, 32, 33, 91].

Darüber hinaus stellt die Transfusionstherapie auch eine große zeitliche Belastung dar. 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 3-3). 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. Dies bedingt, dass das Leben transfusionsabhängiger Patienten maßgeblich durch die Transfusionstherapie bestimmt wird (Zitat einer transfusionsabhängigen MDS-Patientin: „*My life has begun centering around MDS.*“ [92]) und die Teilnahme der Patienten an sozialen Aktivitäten, z. B. im Rahmen der Familie, stark eingeschränkt werden kann. Um sowohl die häufigen Arzttermine wahrzunehmen als auch an anderen Aktivitäten teilzunehmen sind transfusionsabhängige MDS-Patienten häufig auf die Hilfe von Familienmitgliedern oder anderen Personen angewiesen [30, 32, 33, 90, 91]. Die

Symptome, die zeitliche Belastung der Therapie als auch die Einschränkungen in der Autonomie durch die Hilfsbedürftigkeit können sich negativ auf das Wohlbefinden der Patienten auswirken und eine psychosoziale und zeitliche Belastung darstellen [26, 27, 30, 89-91, 93].

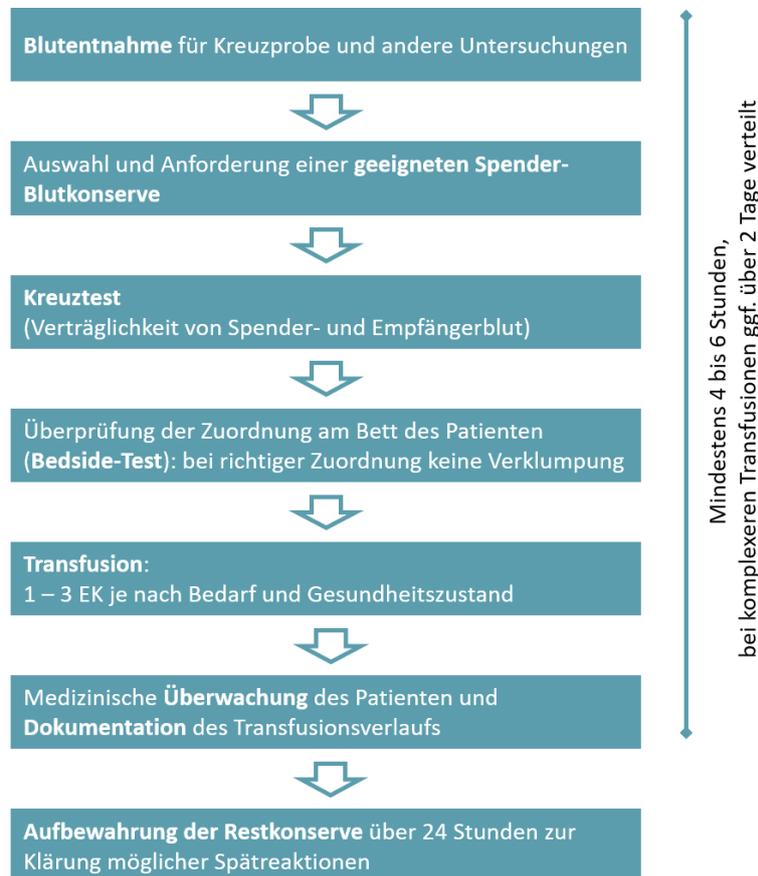


Abbildung 3-3: Vorgehen / zeitlicher Aufwand bei der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Darüber hinaus sind Transfusionen mit Nebenwirkungen und der Gefahr von klinischen Folgekomplikationen verbunden, welche die Lebensqualität weiter beeinträchtigen können. In einer Befragung von MDS-Patienten in Frankreich, Deutschland, Großbritannien und den USA wurde eine klare Präferenz für das Erreichen einer Transfusionsfreiheit gegenüber einem Leben in Transfusionsabhängigkeit festgestellt. Demnach bevorzugten Patienten mit transfusionsabhängiger MDS ein kürzeres Leben in Transfusionsfreiheit anstelle eines längeren Überlebens mit regelmäßigem Transfusionsbedarf, während der Großteil der nicht transfusionsabhängigen Patienten eine Verkürzung der Überlebensdauer um 0,5 Jahre zugunsten eines optimalen Gesundheitsstatus nicht in Kauf nehmen würde [93].

Zusätzlich zu den hier bereits genannten, größtenteils physischen Beeinträchtigungen der Lebensqualität, ist auch die Unsicherheit im Rahmen der Erkrankung eine große emotionale Belastung. 56 % der transfusionsabhängigen MDS-Patienten in Großbritannien gaben an, dass sie sich in einem bedeutsamen Ausmaß über die Erkrankung sorgten, bei Patienten, die nicht transfusionsabhängig waren, waren dies 37 % [32]. Auch laut einer Patientenbefragung in den USA beeinflusst das MDS das emotionale Wohlbefinden insbesondere aufgrund von Angst und Depressionen, aber auch Schlafstörungen und Konzentrationsschwierigkeiten, negativ [33]. Dies hängt direkt mit den Einschränkungen hinsichtlich der Durchführung von Aktivitäten und der progressiven Natur der Erkrankung zusammen.

Insgesamt können sich sowohl die Symptome der Anämie und die zeitliche Belastung der Therapie als auch die Einschränkungen in der Autonomie durch die Hilfsbedürftigkeit negativ auf das Wohlbefinden der Patienten auswirken und eine psychosoziale und zeitliche Belastung darstellen [26, 27, 30, 90, 91]. Entsprechend sollte der Erhalt der Lebensqualität und Autonomie im Fokus einer jeden Behandlung stehen, um die Beeinträchtigungen der Erkrankungen auf ein minimales Maß zu verringern.

**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 aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.“* [94, 95]

Demnach besteht die Zielpopulation von Luspatercept grundsätzlich aus erwachsenen Patienten, die an einer Anämie infolge einer MDS-Erkrankung leiden.

Im Anwendungsgebiet von Luspatercept sind nur solche Patienten umfasst, die folgende Charakteristika aufweisen:

- Niedrigrisiko-MDS, d. h. Patienten mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß IPSS-R-Risikostratifizierung
- MDS mit Ringsideroblasten
- Transfusionsabhängigkeit, d. h. Patienten, die auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen sind (nicht von der Zielpopulation erfasst sind hingegen Patienten, die keine oder nur gelegentlich EK-Transfusionen erhalten)
- nicht zufriedenstellendes Ansprechen auf eine EPO-basierte Therapie, d. h. Patienten mit initialem Therapieversagen einer ESA-Therapie oder Verlust des Ansprechens, oder einer fehlenden Eignung für eine solche Therapie, z. B. aufgrund endogener EPO-Spiegel > 200 U/l

### 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 aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind. Das primäre Therapieziel in dieser Indikation ist die Verminderung der Anämie-assoziierten Morbidität und der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität und der Autonomie der Patienten [1, 90].

Derzeit gibt es nur wenige Therapieoptionen für die Behandlung von MDS, 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 MDS***

MDS sind erworbene, klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzellen, bei denen die Hämatopoese gestört ist und in der Folge zu wenig funktionstüchtige Blutzellen gebildet werden. Verbindende Elemente dieser Gruppe hämatologischer Erkrankungen sind Dysplasie(n), periphere Zytopenie(n) und ein variables Risiko der Progression in eine akute myeloische Leukämie (AML) [1-3]. Im vorliegenden Anwendungsgebiet der Niedrigrisiko-MDS tritt bei ca. 70 – 80 % der Patienten als Erstmanifestation eine Anämie infolge eines Erythrozyten-Reifungs-Defekts auf, welche auch als Kernsymptom angesehen werden kann [1-3]. Die Anämie kann eine enorme physische und psychische Belastung für die Patienten darstellen. Dies beruht vor allem auf den durch die Anämie bedingten, körperlichen Einschränkungen als auch auf den Risiken der notwendigen supportiven Transfusionstherapie mit EK und gegebenenfalls Eisenchelatoren [30, 90].

Die Beeinträchtigung durch die Symptomatik ist eng an die durch die Therapie geknüpft: Insbesondere die Belastungstoleranzen der Anämie führen zu einer Einschränkung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit [27, 30]. Die Kraft zur Durchführung ganz alltäglicher Aufgaben fehlt, sodass Patienten mitunter auf die Unterstützung von Familienangehörigen oder Pflegern angewiesen sind [32, 33]. Die Transfusionstherapie ist zwar notwendig, um die Anämie-Symptome temporär zu mildern, jedoch ist der Effekt immer nur transient, d. h. im Zeitraum bis zur nächsten Transfusion sinkt der Hb-Wert wieder ab, sodass erneut Anämie-Symptome auftreten. 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 MDS-Patienten häufig auf die Hilfe von Familienmitgliedern oder anderen Personen angewiesen.

***Grundsätzlich bildet eine supportive Transfusionstherapie mit EK, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren, die Basis einer Behandlung***

Für alle Patienten mit symptomatischer, therapiebedürftiger Anämie ist grundsätzlich eine adäquate, dauerhafte supportive Behandlung mit EK-Transfusionen angezeigt [1]. Aufgrund des progressiven Charakters von MDS verschlechtert sich im Verlauf die Anämie und der Transfusionsbedarf steigt. Spontanremissionen, die die Notwendigkeit einer Transfusionstherapie aufheben würden, sind nicht bekannt.

Generell wird ein restriktiver Einsatz von EK-Transfusionen empfohlen, andere Therapiemöglichkeiten sollten vorab in Erwägung gezogen werden [77, 78]. 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, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren, ist für die Patienten mit signifikanten Belastungen verbunden***

Auch wenn die Transfusionstherapie mit EK notwendig ist, um die Symptome der Anämie temporär zu vermeiden, ist sie prognostisch mit einer Verschlechterung des Gesamtüberlebens assoziiert, erhöht die Morbidität und kann das Wohlbefinden und die Autonomie der Patienten beeinträchtigen [26, 28, 30, 74, 75, 90, 93].

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 [70-72, 90].

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 [96]. Hinzu kommt ein negativer Einfluss der Eisenüberladung auf die Krankheitsprogression durch

Beeinträchtigung von hämatopoetischen Stammzellen, insbesondere erythroiden Vorläuferzellen, im Knochenmark [60, 63, 97]. Ab einer Transfusionslast von 20 EK-Einheiten oder einem sFerritin-Spiegel > 1.000 ng/ml ist eine zusätzliche Therapie mit Eisenchelatoren indiziert, welche wiederum mit weiteren, zusätzlichen Nebenwirkungen und Beeinträchtigungen für den Patienten verbunden ist [66, 67]. In Deutschland stehen dazu die Chelatbildner Deferoxamin und Deferasirox zur Verfügung (vgl. auch Therapie von MDS auf S. 23 f.) [64, 65].

Da mit einer Transfusionstherapie mit EK keine anhaltende, stabile Korrektur des Hb-Spiegels und somit andauernde Vermeidung der Anämie-Symptomatik erreicht werden kann, unterliegt der Hb-Wert starken Schwankungen, die für den Patienten in entsprechenden Energieniveaus spürbar sind und sich negativ auf den Allgemeinzustand und die Lebensqualität auswirken [32, 90]. 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. Dies kann sich direkt auf das Wohlbefinden des Patienten auswirken und stellt zugleich eine psychosoziale Belastung dar, da die Patienten durch die Ermüdungserscheinungen auf die Unterstützung anderer angewiesen sind, um Arzttermine wahrzunehmen und alltägliche Aktivitäten zu meistern. Durch das aufwändige Prozedere zur Verabreichung von EK-Transfusionen, darunter notwendige Testungen zur Sicherstellung der Spender-Kompatibilität und die Verabreichungsdauer an sich, die mehrere Stunden dauern kann, geht die regelmäßige Transfusionstherapie zusätzlich mit einer nicht unerheblichen zeitlichen und organisatorischen Herausforderung einher [28, 61, 76, 91]. Auch das Bewusstsein des Voranschreitens der Erkrankung und der zunehmenden Beeinträchtigung kann das Befinden der Patienten zusätzlich negativ beeinflussen [27, 30, 32, 33].

Unter Berücksichtigung dieser bedeutsamen Limitationen ist das Erreichen einer Transfusionsfreiheit oder zumindest die Reduktion der Transfusionslast ein anerkanntes, patientenrelevantes Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet [68, 69].

***Es besteht ein ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einem Arzneimittel, das das Erreichen einer Transfusionsfreiheit ermöglicht und zu einer besseren Kontrolle der Erkrankung, insbesondere der Anämie führt***

Als einziger potentiell kurativer Therapieansatz, der durch Heilung der Erkrankung auch die Transfusionsabhängigkeit vollständig aufheben kann, steht die alloSZT zur Verfügung. Diese ist aufgrund ihres hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos jedoch vor allem jüngeren Patienten (< 65 Jahren) mit Hochrisiko-MDS vorbehalten [1]. Weitere potentiell kurative Therapieansätze stehen bislang nicht zur Verfügung.

Zur Behandlung der Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS steht neben der supportiven Therapie mit EK-Transfusionen, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren, prinzipiell die ESA-Therapie zur Verfügung. Ziel der ESA-Therapie ist eine Vermeidung der Transfusionstherapie und der damit verbundenen Beeinträchtigungen und Komplikationen. Gemäß Zulassung ist die ESA-Behandlung Patienten mit niedrigem endogenen EPO-Spiegel (< 200 U/l) vorbehalten [80, 81]. Erfolgsaussichten einer ESA-Therapie sinken mit steigendem EPO-Spiegel und steigendem Transfusionsbedarf [53, 82]. Die Ansprechraten bei Patienten mit Niedrigrisiko-MDS liegen bei 30 – 60 %, die mediane Dauer eines Ansprechens bei 1 – 2 Jahren [53, 85]. Für Patienten, bei denen eine ESA-Therapie versagt oder die dafür nicht geeignet sind, stehen keine weiteren zugelassenen Behandlungsalternativen – mit Ausnahme der supportiven Transfusionstherapie mit EK, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren, – zur Verfügung. Luspatercept deckt genau diese Behandlungslücke ab, wenn ESA keine therapeutische Option für den Patienten (mehr) darstellen und lediglich eine supportive Therapie möglich ist.

Die Transfusionstherapie ist zwar notwendig, um die Anämie-Symptome temporär zu vermeiden, birgt aber das Risiko teils schwerwiegender Folgekomplikationen, wie 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.

Entsprechend besteht 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 spürbar zu vermindern.

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

Luspatercept ist der erste Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der Erythrozyten-Reifungs-Aktivator (ERA)<sup>2</sup>, der eine aktive Behandlung des Erythrozyten-Reifungs-Defekts bei erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, ermöglicht.

---

<sup>2</sup> Im Englischen: *erythroid maturation agent*, EMA

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

Durch die Wirkung in der späten Phase der Erythropoese (Ausreifungsphase) grenzt sich Luspatercept grundlegend von der Wirkweise von ESA ab, deren Hauptwirkung die Stimulation der Proliferation von frühen erythroiden Vorläuferzellen in der Wachstumsphase der Erythropoese ist [53]. Der Defekt in der Ausreifungsphase der Erythropoese kann durch ESA somit nicht korrigiert werden. Luspatercept kann hingegen unabhängig vom endogenen EPO-Spiegel und auch bei Patienten, die auf ESA nicht (mehr) ansprechen, wirken [53, 98, 99]. Luspatercept ist damit das erste Arzneimittel, das den Erythrozyten-Reifungs-Defekt in der späten Phase der Erythropoese gezielt adressiert.

Gleichzeitig ermöglicht Luspatercept durch die Stimulation der Ausdifferenzierung von Erythrozyten die körpereigene, kontinuierliche Bildung von Erythrozyten und damit auch von Hämoglobin. Im Gegensatz zur Transfusionstherapie, welche durch schwankende Hb-Spiegel gekennzeichnet ist, führt die Behandlung mit Luspatercept zu einer Verbesserung der Erythropoese und damit zur stabilen Erhöhung des Hb-Spiegels. Dies entspricht einerseits einer Verbesserung der Anämie 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.

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 primäre Ziel einer Behandlung von Niedrigrisiko MDS: „die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität und der Autonomie“ [1] durch Verbesserung der Anämie und Vermeidung von EK-Transfusionen sowie der Reduktion der transfusionsassoziierten Komplikationen. 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.*

Bei MDS handelt es sich um seltene hämatologisch onkologische Erkrankungen. Die epidemiologische Datenlage zur MDS ist bislang eingeschränkt – aktuelle Publikationen valider Datenquellen, die die hier vorliegenden epidemiologischen Fragestellungen vollumfänglich abdecken, existieren derzeit nicht.

Als einzige publizierte, offizielle Datenquelle mit hinreichender Aktualität wurde der „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ des Robert Koch-Instituts (RKI) identifiziert. Dieser fasst Auswertungen der Krebsregister in Deutschland zusammen, und erstmalig auch zu MDS. Zahlen zur Prävalenz von MDS in Deutschland waren im Bericht des RKI nicht enthalten, sodass Celgene eine Berechnung basierend auf den für 2013 berichteten Inzidenzzahlen des RKI durchgeführt hat. Um diese Zahlen zu plausibilisieren, Unsicherheiten Rechnung zu tragen und aktuellere Schätzungen mitzuberücksichtigen, wurde zusätzlich eine weitere Auswertung zur Inzidenz- und Prävalenzschätzung basierend auf einer Versorgungsstrukturdatenanalyse aus dem Jahr 2018 von Celgene in Auftrag gegeben.

Die folgenden Quellen wurden somit zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz der MDS herangezogen:

- Auswertung des RKI aus dem Jahr 2013 [100] und
- eine von Celgene beauftragte Hochrechnung der Inzidenz und Prävalenz der MDS ausgehend von einer Versorgungsstrukturdatenanalyse aus dem Jahr 2018 [101].

## ***Beschreibung der Datenquellen***

### *Registerdaten des RKI*

#### Datenbasis und Repräsentativität der Daten

Der Krebsbericht des RKI soll die Situation von Krebserkrankungen u. a. hinsichtlich der Epidemiologie und Versorgung in Deutschland beschreiben. Datengrundlage ist die bundesweite Erhebung von Krebsregisterdaten in den einzelnen Landeskrebsregistern, welche sich seit 1967 über alle Bundesländer hinweg etabliert hat und seitdem flächendeckend besteht.

Die in den Landeskrebsregistern dokumentierten epidemiologischen Daten werden jährlich dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI übermittelt und auf Plausibilität und Vollständigkeit geprüft. Durch die Verwendung eines einheitlichen onkologischen Basisdatensatzes, der durch organspezifische Module ergänzt werden kann, lassen sich die Daten der Landeskrebsregister zusammenführen und bundesweite Auswertungen und Aussagen zum Krebsgeschehen in Deutschland ableiten. Da die Krebsregistrierung bereits seit vielen Jahren besteht, sind valide Aussagen zur regionalen Verteilung von Neuerkrankungen als auch dem Überleben im zeitlichen Verlauf möglich. In den Auswertungen des RKI werden alle Krebserkrankungen berücksichtigt, die i. S. d. aktuell gültigen *International Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10* (ICD-10) als „bösartige Neubildungen“ (ICD-10 C00 – C97) eingestuft werden. Die Repräsentativität der Daten für den deutschen Versorgungskontext ist generell als sehr hoch einzustufen [100].

MDS fallen gemäß ICD-10 nicht unter die Klassifikation „bösartige Neubildungen“, sondern sind dem Kapitel „Neubildungen unsicheren oder unbekanntes Verhalten“ (ICD-10 D37 – D48) zugeordnet. Entsprechend werden MDS nicht regelhaft in allen Landeskrebsregistern erfasst. In der aktuellen Ausgabe „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ hat das RKI, neben der Darstellung „bösartiger Neubildungen“, erstmals auch Schätzungen zur Epidemiologie von MDS aus dem Jahr 2013 mit aufgenommen, da MDS aus klinischer Sicht aufgrund des progredienten bis hin zum lebensbedrohlichen Verlauf zur Krankheitslast bösartiger Neubildungen beitragen. Angegebene Schätzungen zu MDS basieren dabei auf Daten ausgewählter epidemiologischer Krebsregister, die Informationen zu MDS erfasst haben. Obwohl es sich bei diesen Angaben um eine orientierende Schätzung handelt, stellen diese die derzeit valideste und aktuellste Schätzung der Inzidenz von MDS in Deutschland aus öffentlich verfügbaren, offiziellen Quellen dar [100].

### Methodik

Die Schätzungen des RKI basieren auf einer vom RKI entwickelten Methodik, die insbesondere die Datenverfügbarkeit aller Bundesländer mitberücksichtigt. Dabei werden die jährlichen Neuerkrankungsraten (Inzidenz) mit Hilfe der Vollzähligkeitsschätzung und der Summe an gezählten Fällen in den einzelnen Bundesländern geschätzt. Durch diese Methodik können auch Ergebnisse aus Bundesländern mit geringer Vollzähligkeit der Erhebung (< 90 %) in der Analyse als „Erwartungswerte“ berücksichtigt und die Inzidenz somit möglichst flächendeckend geschätzt werden. Da für die Schätzung der Inzidenz von MDS im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen ein höherer Anteil der Bundesländer nur eine geringe Vollzähligkeit aufwies, mussten mehr Erwartungswerte berechnet werden. Das RKI klassifiziert die Schätzung daher als orientierend. Der vorliegende Bericht umfasst Schätzungen von 1995 bis 2013. Für die hier berücksichtigten Kennzahlen wurden jeweils die aktuellsten Zahlen, d. h. aus 2013, herangezogen [100].

Da Angaben zur Prävalenz der MDS im vorliegenden Bericht des RKI nicht enthalten sind, wurde die Prävalenz basierend auf der vom RKI publizierten Inzidenz berechnet.

### *Hochrechnung ausgehend von einer Versorgungsstrukturdatenanalyse*

#### Datenbasis und Repräsentativität der Daten

Wie oben beschrieben, beruhen die Auswertungen des RKI auf orientierenden Schätzungen des Jahres 2013. Um eine aktuelle Schätzung zu sowohl der Inzidenz als auch der Prävalenz darzustellen, wurde eine Hochrechnung ausgehend von einer aktuellen Versorgungsstrukturdatenanalyse aus dem Jahr 2018 durch *Oncology Information Service* (O.I.s) durchgeführt.

Bei dieser Hochrechnung wurde nicht auf eine bestehende Datenbasis zurückgegriffen, sondern wurde diese anhand eines zweistufigen Prozesses geschaffen:

- Versorgungsstrukturdatenanalyse zur Schaffung einer repräsentativen Grundgesamtheit
- Primäre Datenerhebung (Screener-Erhebung) zur Ermittlung der Anzahl behandelter MDS-Patienten

Dabei wurde die Verteilung auf die Leistungsträger, die regionale Bevölkerungsdichte und die Versorgungsstruktur berücksichtigt.

Im ersten Schritt wurde für die Bildung einer repräsentativen Grundgesamtheit eine Versorgungsstrukturdatenanalyse durchgeführt. Diese beinhaltete die Recherche nach relevanten Therapieeinrichtungen zur Behandlung der MDS. Als dafür wichtigste Quellen dienten Qualitätsberichte der Krankenhäuser, Verzeichnisse der Fachgesellschaften über AML-Studienzentren und das BNHO (Berufsverband Niedergelassener Hämatologen und Onkologen)-Verzeichnis niedergelassener Onkologen und Hämatologen in Deutschland. Mittels

ABC-Analyse und einer Bestimmung der medianen Fallzahl pro Einrichtung wurden die für die Indikation versorgungsrelevanten Einrichtungen definiert.

Insgesamt wurden so 771 relevante onkologische Zentren identifiziert, von denen 4,4 % (34/771) Universitätskliniken, 37,4 % (288/771) nicht universitäre Krankenhäuser und 58,2 % (449/771) niedergelassene Hämatologen und Onkologen waren [101]. Diese Verteilung bildete die repräsentative und valide Grundgesamtheit an Therapieeinrichtungen für die primäre Erhebung der MDS Patientenzahlen für das Jahr 2018 (Screener-Erhebung) und deren nachfolgende Hochrechnung zur Inzidenz- und Prävalenzschätzung.

Im zweiten Schritt wurde unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Versorgungsstrukturdatenanalyse eine primäre Datenerhebung (Screener-Erhebung) zur Ermittlung der Anzahl behandelter MDS-Patienten (Diagnosecode ICD-10 D46.-) im Jahr 2018 durchgeführt. Die Bildung der Stichprobe erfolgte proportional zur Verteilung der Einrichtungen in der Versorgungsstrukturdatenanalyse unter verstärkter Berücksichtigung von Universitätskliniken, um ein regionales Bias des Sektors der Universitätskliniken zu vermeiden. Die Datenerhebung wurde im Januar bis Mai 2019 durchgeführt und erfolgte retrospektiv basierend auf den Daten in der Patientenakte für das Jahr 2018.

In der Stichprobe der Screener-Erhebung waren 56 relevante onkologische Zentren umfasst, die MDS-Patientenzahlen für das Jahr 2018 berichteten. Mithilfe von verschiedenen Qualitätssicherungsmaßnahmen (Monitoring, Fehlerkorrekturen und ein Abgleich mit berichteten Patientenzahlen in den Qualitätsberichten der Krankenhäuser) wurde eine Anzahl von 2.331 MDS-Patienten als valide, bereinigte Patientenzahl für 2018 bestimmt.

Insgesamt stellen die Ergebnisse der Versorgungsstrukturdatenanalyse eine valide und aktuelle epidemiologische Datenquelle dar. Die Repräsentativität der Daten ist durch die Stichprobenbildung gesichert [101].

### Methodik

Die Hochrechnung der Inzidenz und Prävalenz aus der über die Versorgungsstrukturdatenanalyse definierte, repräsentative Stichprobe erfolgte getrennt nach Einrichtungstyp, d. h. Universitätskliniken, nicht universitäre Krankenhäuser und niedergelassene hämatologisch-onkologisch tätige Internisten.

Basierend auf den Ergebnissen der Versorgungsstrukturdatenanalyse wurden Gewichtungsfaktoren für versorgungsrelevante Einrichtungen pro Einrichtungstyp ermittelt. Unter Berücksichtigung dieser Gewichtungsfaktoren wurden nachfolgend die aus der primären Datenerhebung (Screener-Erhebung) berichteten Patientenzahlen entsprechend ihrer Einrichtungsverteilung repräsentativ auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Die Anzahl der MDS-Patienten in der Screener-Erhebung entspricht rund 12 % der MDS-Patienten in Deutschland im Jahr 2018.

Diese Vorgehensweise stellt eine gute Übertragung auf die deutsche Gesamtbevölkerung sicher [101].

### Inzidenz der MDS in Deutschland

Die Inzidenz der MDS in Deutschland im Jahr 2013 wurde gemäß der Angaben des RKI auf 4.090 Neuerkrankungen (1.800 Frauen und 2.290 Männer) geschätzt [100]. Die Ergebnisse der Hochrechnung von Versorgungsstrukturdaten für das Jahr 2018 zeigen eine Inzidenz von 5.543 MDS-Patienten (siehe Tabelle 3-3) [100].

Die höhere Anzahl an Neuerkrankungen basierend auf den Hochrechnungen von Versorgungsstrukturdaten ist durch den aktuelleren Zeitraum der Datenerhebung zu erklären. Da MDS Erkrankungen des fortgeschrittenen Alters sind, ist aufgrund des demographischen Wandels eine Zunahme der Inzidenz der MDS anzunehmen (vgl. auch alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede auf S. 46 und Prognose der Inzidenz und Prävalenz auf S. 47).

Insgesamt ergibt sich aus den beiden genannten Quellen eine Schätzung der Inzidenz von MDS in Deutschland von **4.090 – 5.543** Patienten.

Tabelle 3-3: Inzidenz der MDS in Deutschland

Quelle (Jahr)	Weiblich	Männlich	Gesamt
RKI (2013) [100]	1.800 (2,0/100.000) <sup>(1)</sup>	2.290 (3,6/100.000) <sup>(1)</sup>	4.090
Hochrechnung von Versorgungsstrukturdaten (2018) [101]	n.n.	n.n.	5.543
<sup>(1)</sup> Altersstandardisierte Rate nach alter Europastandardbevölkerung			
n.n. = nicht benannt; RKI = Robert Koch-Institut			

### Prävalenz der MDS in Deutschland

Die Prävalenz wurde basierend auf den letzten verfügbaren Daten zur Inzidenz des RKI aus dem Jahr 2013 berechnet. Die Methodik orientiert sich an der des RKI herangezogenen Methode von Pisani unter Berücksichtigung der geschätzten bundesweiten Inzidenz und der absoluten Überlebensrate nach Risikostratifizierung [100, 102]. Entsprechend erfolgte die Berechnung zur Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz auf Grundlage der folgenden Annahmen:

- jährliche Steigerungsrate der Inzidenz seit 2013: 1,76 % [entspricht der durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate der Inzidenz von myeloischen Leukämien (ICD-10 C92) bei Erwachsenen (Altersgruppe 20 – 85+) in den Jahren 2012 – 2016 [103]; Bundesweite Inzidenzschätzungen über mehrere Jahre, anhand derer eine geeignete MDS-spezifische jährliche Steigerungsrate ermittelt werden könnte, liegen für MDS nicht vor. Entsprechend bezieht sich die hier angenommene Steigerungsrate auf den Diagnosecode ICD-10 C92, welcher MDS-ähnliche Krankheitsbilder wie die AML subsummiert. Es wird davon ausgegangen, dass die hier gewählte Übertragung der jährlichen Steigerungsrate die bestverfügbare Schätzung darstellt, es ist jedoch von einer gewissen Unsicherheit auszugehen.]

- Verteilung der Patienten auf die IPSS-R-Risikostrata gemäß Auswertungen des deutschen MDS-Registers [104]
- jeweilige jährliche Überlebensrate der einzelnen IPSS-R-Risikostrata entsprechend der Kaplan-Meier-Schätzungen aus der Validierungsstudie des IPSS-R von Greenberg et al. [105]

Detaillierte Berechnungsschritte sind dem beigegeführten Excel-Modell zu entnehmen [106].

Auf Grundlage der oben beschriebenen Annahmen ergibt sich eine geschätzte 5-Jahres-Prävalenz von 14.836 MDS-Patienten in Deutschland.

Die Ergebnisse der aktuellen Hochrechnung ausgehend von Versorgungsstrukturdaten aus dem Jahr 2018 zeigen eine geschätzte 1-Jahres-Prävalenz von 20.014 MDS-Patienten [101].

Der höhere Schätzwert der Prävalenz von MDS in Deutschland aus der Hochrechnung von Versorgungsstrukturdaten kann, wie bei der Inzidenzschätzung, durch den aktuelleren Zeitraum der Datenerhebung bedingt sein. Da ein Großteil der Patienten mit MDS eine Lebenserwartung von mehreren Jahren aufweisen (vgl. Prognose und Risikostratifizierung von MDS auf S. 19 f.), ist von einer guten Vergleichbarkeit der 1- und 5-Jahres-Prävalenz auszugehen.

Insgesamt wird die Prävalenz von MDS in Deutschland somit aktuell auf **14.836 – 20.014** Patienten geschätzt (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Prävalenz der MDS in Deutschland

Quelle (Jahr)	Weiblich	Männlich	Gesamt
Celgene Berechnung basierend auf RKI-Inzidenz 2013 [100]	6.529 <sup>(1)</sup>	8.307 <sup>(1)</sup>	14.836
Hochrechnung Versorgungsstrukturdaten (2018) [101]	n.n.	n.n.	20.014
<sup>(1)</sup> Anteile entsprechend der Verteilung der Inzidenz in Tabelle 3-3			
n.n. = nicht benannt; RKI = Robert Koch-Institut			

### Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

MDS treten mit einem medianen Erkrankungsalter von ca. 71 – 78 Jahren vor allem im fortgeschrittenen Alter auf [1, 25, 100, 104, 107]. Die Inzidenz und Prävalenz steigen ab einem Alter von ca. 50 Jahren stark an. Bei Kindern und Jugendlichen werden nur sehr selten Fälle von MDS beschrieben [100]. In den MDS-Registerauswertungen und Analysen des TM MDS war keiner der erfassten Patienten jünger als 18 Jahre [25, 104, 107].

Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (männliche MDS-Patienten: 56 – 60 %; weibliche MDS-Patienten: 40 – 44 %) [1, 25, 104, 107].

*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.*

### **Prognose der Inzidenz und Prävalenz**

Bundesweite Angaben über die Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der letzten Jahre, auf deren Grundlage die Entwicklung auf die nächsten Jahre extrapoliert werden könnten, sind nicht verfügbar.

Bei der Erkrankung MDS handelt es sich um eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters. Dementsprechend ist mit steigender Lebenserwartung und zunehmender Alterung der Gesellschaft mit einer entsprechenden Zunahme der Erkrankungshäufigkeit zu rechnen [107]. Valide Prognosen hinsichtlich dieses demografischen Wandels sind mit ausreichender Sicherheit aufgrund der Vielzahl von Einflussmöglichkeiten nicht abschließend möglich.

Als Annäherung wurde die geschätzte Inzidenz und Prävalenz mithilfe der durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate der Inzidenz von myeloischen Leukämien (ICD-10 C92) bei Erwachsenen (Altersgruppe 20 – 85+) in den Jahren 2012 – 2016 über die nächsten fünf Jahre extrapoliert (s. Tabelle 3-5). Aufgrund der Limitationen dieser Herangehensweise hinsichtlich der Übertragbarkeit der Steigerungsrate von myeloischen Leukämien auf MDS sowie dem nicht abschließend bewertbaren Einfluss des demographischen Wandels auf die Entwicklung der Fallzahlen, ist diese Schätzung mit Unsicherheit behaftet.

Insgesamt wird von einer tendenziell steigenden Fallzahl ausgegangen. Für das Jahr 2024 kann von 4.541 – 6.155 inzidenten Fällen und einer Prävalenz von 16.473 – 22.223 Fällen ausgegangen werden.

Tabelle 3-5: Vorausberechnung der Inzidenz und Prävalenz von MDS in Deutschland

Jahr	Vorausberechnung der Inzidenz <sup>(1)</sup>		Vorausberechnung der Prävalenz <sup>(1)</sup>	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
2018 <sup>(2)</sup>	4.090	5.543	14.836	20.014
2019	4.162	5.641	15.097	20.366
2020	4.235	5.740	15.363	20.725
2021	4.310	5.841	15.633	21.089
2022	4.386	5.944	15.908	21.461
2023	4.463	6.048	16.188	21.838
2024	4.541	6.155	16.473	22.223

<sup>(1)</sup> Vorausberechnung basierend auf durchschnittlicher jährlicher Steigerungsrate der Neuerkrankungsfälle von myeloischen Leukämien (ICD-10 C92) bei Patienten  $\geq 20$  Jahre in den Jahren 2012 – 2016 [103]

<sup>(2)</sup> Schätzungen für 2018 basieren auf Angaben des RKI und darauf basierenden, von Celgene durchgeführten Prävalenzberechnung (Untergrenze) [100] und einer Hochrechnung von Versorgungsstrukturdaten (Obergrenze) [101]

ICD = *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*-Version 10; RKI = Robert Koch-Institut

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: 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®)	951 – 2.125	835 – 1.866

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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 GKV-Patienten in der Zielpopulation**

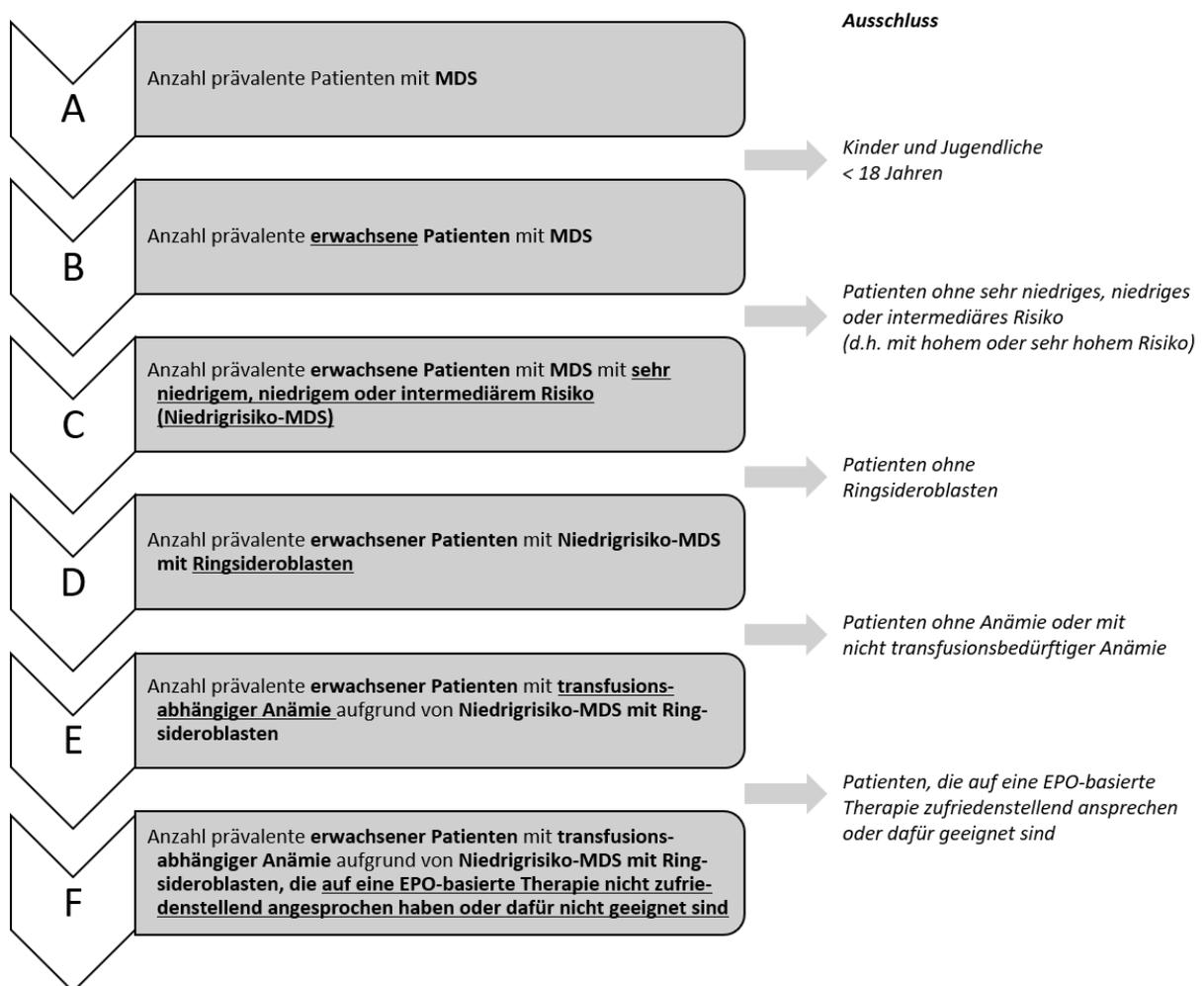
Wie in Abschnitt 3.2 beschrieben, umfasst die Zielpopulation von Luspatercept erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.

In den Angaben zur Inzidenz und Prävalenz in Abschnitt 3.2.3 wurden alle Patienten mit MDS, unabhängig von Symptomatik, Klassifikation der Erkrankung, Risikostratifizierung und Behandlungsstatus, eingeschlossen. Ausgehend von dieser Gesamtprävalenz wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in einem mehrstufigen Prozess, der die Kriterien des vorliegenden Anwendungsgebiets berücksichtigt, bestimmt. Die einzelnen Schritte sind in Abbildung 3-4 zusammengefasst.

Folgende Quellen wurden für die Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation herangezogen:

- Als Ausgangsgröße diente die Prävalenzschätzung für MDS wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben basierend auf
  - o der Auswertung des RKI aus dem Jahr 2013 [100] und
  - o einer von Celgene beauftragten Hochrechnung der Prävalenz der MDS ausgehend von einer Versorgungsstrukturdatenanalyse aus dem Jahr 2018 [101].
- Die weitere Eingrenzung der MDS-Patienten auf die Zielpopulation von Luspatercept erfolgte basierend auf den Ergebnissen aktueller Auswertungen
  - o des deutschen MDS-Registers [104],
  - o des MDS-Registers der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen (NIHO-MDS-Registers) [107] und
  - o des Therapiemonitors für MDS (TM MDS) [25].

Das deutsche MDS-Register umfasst vornehmlich Patienten aus akademischen MDS-Zentren, während das NIHO-MDS-Register niedergelassenen Hämatologen und Onkologen und nicht-universitären Kliniken offensteht. Der TM MDS hat primär zum Ziel, die Versorgungsrealität von MDS Patienten zu analysieren und umfasst entsprechend der vorgeschalteten Versorgungsstrukturdatenanalyse sowohl stationär als auch ambulant behandelte MDS-Patienten. In der Zusammenschau stellen diese drei Quellen somit eine valide, sich optimal ergänzende Grundlage zur Abschätzung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation von Luspatercept dar.



EPO = Erythropoetin; MDS = Myelodysplastische Syndrome

Abbildung 3-4: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation

Als Grundlage für die Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation diene die Schätzung der Prävalenz von MDS basierend auf den in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Quellen (**Schritt A**). Eine Eingrenzung auf erwachsene Patienten erfolgte in **Schritt B**.

In **Schritt C** wurden Patienten auf Niedrigrisiko-MDS, d. h. sehr niedriges, niedriges oder intermediäres Risiko gemäß IPSS-R, eingegrenzt. Da nur Patienten mit Ringsideroblasten vom Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst sind, wurde in **Schritt D** eine entsprechende Eingrenzung anhand der WHO-Klassifikation 2016 (MDS-RS: MDS-RS-SLD und MDS-RS-MLD) vorgenommen.

In **Schritt E** wurde die Patientenpopulation auf Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie eingegrenzt, d. h. Patienten, die auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen sind. In **Schritt F** wurde schließlich eine Eingrenzung auf Patienten vorgenommen, die nicht zufriedenstellend auf eine EPO-basierte Therapie angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, d. h. eine ESA-Therapie abgebrochen haben oder nicht erhalten haben.

Unsicherheiten der einzelnen Berechnungsschritte wurden mithilfe von Spannen Rechnung getragen.

### ***Beschreibung der Datenquellen***

#### *Deutsches MDS-Register*

##### Datenbasis und Repräsentativität der Daten

Das überregionale MDS-Register in Deutschland ist eine Fortführung des seit 1982 bestehenden Düsseldorfer-MDS-Register. Seit 2001 konnten in dieses Register neben Patienten aus dem Universitätsklinikum Düsseldorf auch Patienten aus 34 weiteren deutschen Zentren eingeschlossen werden. Zum derzeitigen Zeitpunkt (Datenerhebung am 15.12.2019) befinden sich insgesamt 8.433 Patienten mit myeloischen Neoplasien, darunter MDS, AML-MRC (*AML with myelodysplasia-related changes*), MDS/MPN und unklassifizierbare MDS/MPN im Register. Davon weisen 4.775 Patienten aus elf Zentren eine MDS-Diagnose gemäß WHO-Kriterien auf. Durch die Erweiterung zum überregionalen, deutschen MDS-Register hat sich die Anzahl der erfassten Patienten deutlich erhöht, sodass es die derzeit größte Datensammlung von MDS-Patienten in Deutschland darstellt.

Ziel des deutschen MDS-Registers ist u. a. die Erhebung von epidemiologischen Kennzahlen, des Progressionsverhaltens unterschiedlicher Subtypen der MDS, der karyotypischen Evaluationen, der Identifikation verschiedener durchgeführter Therapiemaßnahmen (sowohl supportive als auch spezifische Behandlungen), sowie das Erarbeiten bzw. Validieren von prognostischen Parametern.

Die Dokumentation von MDS-Patienten erfolgt pseudonymisiert. Eingeschlossen werden alle Patienten, die in einem der beteiligten Zentren mit einer myeloischen Neoplasie, darunter MDS, diagnostiziert werden und die Einverständniserklärung zur Teilnahme unterzeichnet haben. Zur gesicherten Diagnosestellung musste ein Differentialblutbild und eine Zytologie des Knochenmarks vorliegen, die nach der jeweils gültigen Klassifikation vorgenommen wurde. Bei Aktualisierung der Klassifikation wurde eine Adaptierung an die jeweils neue Klassifikation vorgenommen. Angaben zu Patienten werden durch bestimmte EingabeprozEDUREN in der Datenbank sowie Plausibilitätskontrollen laufend qualitätsgesichert [104].

Aufgrund der überregionalen, umfassenden Stichprobe wird insgesamt von einer guten Repräsentativität der Daten für den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Eine Limitation des Registers ist der überproportionale Anteil an Patienten aus MDS-Zentren und einem deutlich geringeren Anteil aus niedergelassenen Praxen. Da insbesondere an MDS-Zentren eine einheitliche und umfängliche Diagnostik und Dokumentation stattfindet, werden die Ergebnisse der vorliegenden Auswertung dennoch als äußerst valide zur Herleitung der Zielpopulation von Luspatercept angesehen.

### Methodik

Zur Herleitung der Zielpopulation von Luspatercept wurden alle im Register erfassten Patienten mit MDS-Diagnose herangezogen. Von den 8.433 Patienten, die zum Stichtag am 15.12.2019 im Register erfasst waren, wiesen 4.775 Patienten eine MDS-Diagnose auf. Angaben zu Patientencharakteristika in der Zielpopulation von Luspatercept basieren grundsätzlich auf diesen 4.775 erfassten und auswertbaren MDS-Patienten. Hierbei wurden die jeweiligen Anteile immer bezogen auf die im vorangegangenen Schritt definierten Teilpopulationen berechnet (siehe auch Abbildung 3-4). Dies vermeidet Unsicherheiten in der Herleitung, die durch Übertragung von Anteilen bezogen auf die Gesamtpopulation von Patienten mit MDS auf ein bereits eingegrenztes Patientenkollektiv entstehen könnten.

Patienten, die für ausgewählte Parameter fehlende Angaben aufwiesen, wurden in der Berechnung nicht berücksichtigt. Diesem Vorgehen liegt die Annahme zugrunde, dass die Verteilung der Patienten, mit oder ohne Angabe des betrachteten Charakteristikums, gleichverteilt ist.

### *MDS-Register der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen (NIHO-MDS-Register)*

#### Datenbasis und Repräsentativität der Daten

Neben dem deutschen MDS-Register hat sich das NIHO-MDS-Register über die letzten Jahre als weitere valide Quelle für epidemiologische Daten zu MDS in Deutschland etabliert. Das NIHO-MDS-Register ist ein seit 2009 bestehendes Register niedergelassener Hämatologen und Onkologen in Deutschland. Die vorliegenden Auswertungen beziehen sich auf einen Datensatz von 2.294 auswertbaren MDS-Patienten, die im Beobachtungszeitraum von Juli 2009 bis Dezember 2016 (90 Monate) in 97 aktiven Zentren in das Register eingeschlossen und am 31.03.2017 an die X-Med GmbH übermittelt wurden.

Ziel des Registers ist insbesondere die Abbildung des Verlaufs der MDS-Erkrankung in der Regelversorgung hämatologischer und onkologischer Schwerpunktpraxen und Ambulanzen nicht universitärer Krankenhäuser in Deutschland.

Patientendaten wurden von den beteiligten Zentren retrospektiv für die jeweils letzten drei Monate online in der IoStudy-Datenbank der Firma IoMedico dokumentiert und einmal pro Jahr an die X-Med GmbH übermittelt. Eingeschlossen wurden Patienten mit neu diagnostiziertem MDS gemäß WHO-Klassifikation 2008 (bzw. French-American-British (FAB)-Klassifikation, falls WHO nicht verfügbar) und Sicherung der Diagnose durch eine Knochenmarkpunktion an einem der beteiligten Zentren. Seit Juli 2012 konnten auch Patienten mit AML in das Register eingeschlossen werden. Der Einschluss von Patienten erfolgte – mit Ausnahme der Knochenmarkbiopsie zur gesicherten Diagnosestellung und dem Ausschluss von Verdachtsdiagnosen – unabhängig vom Vorliegen diagnostischer oder therapieassoziierter Maßnahmen. Nur tatsächlich durchgeführte Untersuchungen und Behandlungen wurden erfasst.

Eine Limitation des NIHO-MDS-Registers ist die teils unvollständige Dokumentation bestimmter Parameter, die in der Dokumentationsphase des Registers keine oder nur eine geringe therapeutische oder klinische Relevanz hatten. Dazu zählen u. a. der EPO-Spiegel, der erst seit Zulassung der ESA im Mai 2017 therapeutische Relevanz hat, oder die prognostische Klassifizierung gemäß IPSS-R, die erst seit Juni 2012 im Register dokumentiert werden konnte.

Die im NIHO-MDS-Register aktiv beteiligten Zentren spiegeln einen repräsentativen Anteil der niedergelassenen Fachärzte für Innere Medizin – Hämatologie und Onkologie – in Deutschland wider, die an der Versorgung von MDS-Patienten im ambulanten Bereich beteiligt sind. Durch die deutschlandweite Verteilung der aktiven Register-Zentren werden regionale Unterschiede weitestgehend ausgeglichen. Insgesamt wird somit die Repräsentativität des NIHO-MDS-Registers für den deutschen Versorgungskontext als hoch und die vorliegende Auswertung als valide zur Herleitung der Zielpopulation von Luspatercept eingestuft. Die eingeschlossenen Patienten und erhobenen Informationen spiegeln die Versorgungsrealität von MDS in Deutschland wider [107].

### Methodik

Die Bestimmung der Anteile an Patienten in den einzelnen Herleitungsschritten basierte auf den 2.294 auswertbaren MDS-Patienten des NIHO-MDS-Registers. Analog zum methodischen Vorgehen des deutschen MDS-Registers wurden die jeweiligen Anteile immer auf die jeweils im vorangegangenen Schritt definierten Teilpopulationen bezogen berechnet (s. auch Abbildung 3-4). Patienten mit fehlenden Angaben wurden in der Berechnung nicht berücksichtigt.

## *Therapiemonitor MDS*

### Datenbasis und Repräsentativität der Daten

Das Versorgungsforschungsprojekt TM MDS wurde seit 2008 mehrfach durchgeführt und erfasst neben Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und genutzten Versorgungsstrukturen auch Informationen zu Patientencharakteristika und krankheitsbezogenen Merkmalen (z. B. Diagnose, Klassifikation und Prognose). Ziel des TM MDS ist die Abbildung der Versorgungsrealität der Therapie des MDS in Deutschland.

Die hier analysierte deutschlandweite und repräsentative Stichprobe des TM MDS wurde im Auftrag von Celgene von O.I.s durchgeführt, um die Zielpopulation entsprechend der definierten Parameter zu quantifizieren. Die retrospektive Erhebung umfasst 516 MDS-Patienten, die im ersten Quartal 2019 (01.01.2019 – 31.03.2019) aufgrund ihrer MDS-Diagnose (ICD-10-Diagnosecode D46.-) behandelt wurden und eine auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüfte Dokumentation aufwiesen. Die Analyse erfolgte explorativ im Analysezeitraum vom 02.05.2019 – 21.06.2019 basierend auf den vorhandenen Daten in den Patientenakten über den gesamten Therapieverlauf. Die untersuchten Patienten kamen aus 49 Zentren, darunter fünf Universitätskliniken, 14 nicht-universitäre Krankenhäuser und 30 niedergelassene hämatologisch-onkologisch tätige Internisten [25].

Die Auswahl versorgungsrelevanter Zentren erfolgte methodisch identisch zur Screener-Erhebung für die Hochrechnung der Inzidenz und Prävalenz in Abschnitt 3.2.3 und ging von einer Versorgungsstrukturdatenanalyse aus<sup>3</sup>. Damit liefern die Auswertungen des TM MDS valide und repräsentative Ergebnisse zu in Deutschland behandelten MDS-Patienten [25].

### Methodik

Die Charakterisierung der Zielpopulation erfolgte entsprechend der definierten einzelnen Herleitungsschritte (siehe auch Abbildung 3-4) basierend auf den 516 aktiv behandelten Patienten der repräsentativen Stichprobe. Die Anteile der einzelnen Schritte beziehen sich jeweils auf die im vorangegangenen Schritt definierten Teilpopulationen [25].

---

<sup>3</sup> Zusammensetzung der hier zugrundeliegenden Versorgungsstrukturdatenanalyse: 735 versorgungsrelevante Zentren, darunter 34 Universitätskliniken, 288 nicht universitäre Krankenhäuser und 413 hämatologische Praxen

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

Nachfolgend sind die Ergebnisse der einzelnen Schritte A bis F dargestellt und detailliert beschrieben. Eine Gesamtübersicht der Ergebnisse ist in Tabelle 3-12 zusammengefasst. Die Berechnung erfolgte ungerundet mithilfe von Microsoft® Excel [106]. Die im Dossier dargestellten Zahlen wurden jeweils auf ganze Zahlen gerundet. Bei der Berechnung der einzelnen Schritte wurde jeweils die Untergrenze der Spanne des Ausgangswerts mit der Untergrenze der Spanne des jeweils nächsten Schrittes multipliziert; die Berechnung der Obergrenze erfolgte analog.

**A. Anzahl prävalente Patienten mit MDS (Deutschland)**

Die Schätzung der Anzahl prävalenter Patienten mit MDS erfolgte zum einen über eine von Celgene durchgeführte Berechnung der 5-Jahres-Prävalenz auf Basis publizierter RKI-Daten zur Inzidenz 2013 (Untergrenze) und zum anderen über eine Hochrechnung ausgehend von aktuellen Versorgungsstrukturdaten für das Jahr 2018 (Obergrenze) entsprechend der Angaben in Abschnitt 3.2.3.

Die Anzahl **prävalenter MDS-Patienten in Deutschland** wird entsprechend auf **14.836 – 20.014 Patienten** geschätzt (s. Tabelle 3-4 und Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation – Schritt A

Analyseschritt	Datenquelle	Zielgröße	Relativer Anteil an vorherigem Schritt	Anzahl Patienten in der Zielpopulation (deutsche Gesamtbevölkerung)
A Anzahl prävalente Patienten mit MDS	Celgene Berechnung auf Basis der RKI-Inzidenz <sup>(1)</sup>	14.836	/	14.836 – 20.014
	Hochrechnung Versorgungsstrukturdaten [101]	20.014		
<p><sup>(1)</sup> Berechnung der 5-Jahres-Prävalenz basierend auf der vom RKI publizierten Inzidenz für das Jahr 2013 unter Berücksichtigung einer durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate der Inzidenz von 1,76 %, einer Verteilung der Patienten auf die IPSS-R-Risikostrata entsprechend der Verteilung im deutschen MDS-Register [104] und jährlichen Überlebensraten entsprechend der Validierungsstudie des IPSS-R [44] (s. Abschnitt 3.2.3)</p> <p>IPSS-R = <i>International Prognostic Scoring System-revised</i>; MDS = Myelodysplastische Syndrome; RKI = Robert Koch-Institut</p>				

**B. Anzahl prävalente erwachsene Patienten mit MDS (Deutschland)**

MDS ist eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 71 – 78 Jahren (s. Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede auf S. 47) [1, 25, 100, 104, 107]. Bei Kindern und Jugendlichen werden nur sehr selten Fälle von MDS beschrieben [100]. In den vorliegenden Auswertungen des deutschen MDS-Registers, des NIHO-MDS-Registers und des TM MDS war keiner der erfassten Patienten unter 18 Jahren [25, 104, 107]. Dies deckt sich auch mit den Angaben des RKI, nach denen < 1 % der MDS-Neuerkrankungen bei Kindern < 15 Jahren auftreten (Mädchen: 13/1.833 = 0,7 %; Jungen: 18/2.388 = 0,8 %) [100].

Insgesamt sind die wenigen Fälle von MDS bei Patienten unter 18 Jahren somit vernachlässigbar. Dementsprechend entspricht die geschätzte Anzahl an **prävalenten, erwachsenen Patienten mit MDS in Deutschland** der in Schritt A bestimmten Anzahl von **14.836 – 20.014 Patienten** (s. Tabelle 3-8).

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

Analyseschritt	Datenquelle	Zielgröße	relativer Anteil an vorherigem Schritt	Anzahl Patienten in der Zielpopulation (deutsche Gesamtbevölkerung)
A. Anzahl prävalente Patienten mit MDS	Celgene Berechnung auf Basis der RKI-Inzidenz <sup>(1)</sup>	14.836	/	14.836 – 20.014
	Hochrechnung Versorgungsstrukturdaten [101]	20.014		
B. Anzahl prävalente erwachsene Patienten mit MDS	deutsches MDS-Register [104]	100 %	100 %	14.836 – 20.014
	NIHO-MDS-Register [107]	100 %		
	TM MDS [25]	100 %		

<sup>(1)</sup> Für Details zur Berechnung s. Tabelle 3-7 und Abschnitt 3.2.3

MDS = Myelodysplastische Syndrome; NIHO-MDS-Register = MDS-Register der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen; TM = Therapiemonitor

*C. Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit Niedrigrisiko-MDS (Deutschland)*

Patienten mit MDS lassen sich im Hinblick auf ihre prognostizierte Überlebenszeit und Wahrscheinlichkeit eine AML zu entwickeln in zwei übergeordnete Prognosegruppen einteilen (Niedrigrisiko- und Hochrisiko-MDS). Prinzipiell stehen zur Zuordnung der Patienten in Niedrigrisiko- und Hochrisiko-MDS das IPSS und dessen Weiterentwicklung, das IPSS-R, zur Verfügung [44]. Das IPSS-R stellt aufgrund einer präziseren Prognoseabschätzung das derzeit aktuelle und in akademischen Zentren vorwiegend verwendete System zur Risikostratifizierung dar. Gemäß IPSS-R wird eine Einteilung der Patienten in sehr niedriges, niedriges, intermediäres, hohes und sehr hohes Risiko vorgenommen (vgl. auch Prognose und Risikostratifizierung von MDS auf S. 19 f.). MDS-Patienten mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko können entsprechend aktueller Leitlinien als Niedrigrisiko-MDS-Patienten zusammengefasst werden und werden vom vorliegenden Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst [1]. Der Anteil von Niedrigrisiko-MDS-Patienten an allen erwachsenen Patienten mit MDS wurde im Rahmen der Registerabfrage des deutschen MDS-Registers und NIHO-MDS-Registers sowie der Analyse des TM MDS als Anteil an der Prävalenz erwachsener MDS-Patienten bestimmt.

Die Ergebnisse zum Anteil an Patienten mit Niedrigrisiko-MDS gemäß IPSS-R liegen zwischen den drei herangezogenen Auswertungen in einem ähnlichen Bereich (deutsches MDS-Register: 72,0 % (1.717/2.385)<sup>4</sup>; NIHO-MDS-Register: 82,6 % (441/534)<sup>5</sup>; TM MDS: 74,8 % (386/516)), sodass von einer insgesamt plausiblen Schätzung ausgegangen wird.

Die etwas höheren berichteten Anteile im NIHO-MDS-Register können dadurch zustande kommen, dass Patienten mit Hochrisiko-MDS präferenziell in spezialisierten Zentren behandelt werden und somit im niedergelassenen Bereich etwas unterrepräsentiert sind.

In den beiden MDS-Registern sind die Dokumentationen hinsichtlich der Risikostratifizierung gemäß IPSS-R teilweise lückenhaft (Anteile an Patienten mit fehlenden Angaben zum IPSS-R: 50,1 % (deutsches MDS-Register) bzw. 76,7 % (NIHO-MDS-Register)). Das IPSS-R ist seit 2012 verfügbar, entsprechend konnte eine Implementierung und Dokumentation in den jeweiligen Registern erst seitdem stattfinden. Im TM MDS wurden anhand der vorliegenden Dokumentationen für alle Patienten ein IPSS-R-Score berechnet werden. Trotz teils fehlender Angaben wird aufgrund der geringen Abweichungen der Anteile zwischen den einzelnen Quellen davon ausgegangen, dass die hier herangezogenen Anteile eine adäquate Abschätzung des Anteils an Patienten mit Niedrigrisiko-MDS darstellen [25, 104, 107].

---

<sup>4</sup> 11,2 % (267/2.385 mit sehr niedrigem Risiko) + 36,7 % (875/2.385 mit niedrigem Risiko) + 24,1 % (575/2.385 mit intermediärem Risiko) = 72,0 % (1.717/2.385 mit Niedrigrisiko-MDS)

<sup>5</sup> 17,2 % (92/534 mit sehr niedrigem Risiko) + 43,1 % (230/534 mit niedrigem Risiko) + 22,3 % (119/534 mit intermediärem Risiko) = 82,6 % (441/534 mit Niedrigrisiko-MDS)

Zur Plausibilisierung der Ergebnisse wurden ergänzend die Anteile an Patienten mit Niedrigrisiko-MDS gemäß der älteren IPSS-Klassifikation berechnet (Niedrigrisiko-MDS gemäß IPSS: niedrig oder intermediär-1). In der Validierungsstudie des IPSS-R von Greenberg et al. (2012) konnte gezeigt werden, dass 99 % der Patienten mit sehr niedrigem oder niedrigem Risiko gemäß IPSS-R auch nach IPSS als Patienten mit Niedrigrisiko-MDS klassifiziert worden wären. Eine ähnliche Übereinstimmung zeigte sich hinsichtlich des intermediären Risikos nach IPSS-R; 80 % der Patienten in diesem Risikostratum waren auch gemäß IPSS als Niedrigrisiko-MDS einzustufen [44]. Die Überdeckung der beiden Klassifikationssysteme ist folglich ausreichend hoch, um Angaben zum Anteil der Patienten mit Niedrigrisiko-MDS gemäß IPSS zur Plausibilisierung der IPSS-R-Ergebnisse heranzuziehen.

Gemäß IPSS-Klassifikation hatten 72,4 % – 76,6 % der erwachsenen MDS-Patienten eine Niedrigrisiko-MDS (deutsches MDS-Register: 72,9 % (1.705/2.338); NIHO-MDS-Register: 72,4 % (1.240/1.713); TM MDS: 76,6 % (395/516)) [25, 104, 107]. Diese Angaben spiegeln den über das IPSS-R bestimmten Anteil sehr gut wider, sodass insgesamt von einer validen Schätzung des Anteils an Patienten mit Niedrigrisiko-MDS ausgegangen werden kann.

Basierend auf einem Anteil der Patienten mit Niedrigrisiko-MDS gemäß IPSS-R von 72,0 % – 82,6 % ergibt sich somit eine geschätzte Anzahl an **prävalenten, erwachsenen Patienten mit Niedrigrisiko-MDS in Deutschland von 10.682 – 16.532 Patienten** (s. Tabelle 3-9).

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

Analyseschritt	Datenquelle	Zielgröße	relativer Anteil an vorherigem Schritt	Anzahl Patienten in der Zielpopulation (deutsche Gesamtbevölkerung)
A. Anzahl prävalente Patienten mit MDS	Celgene Berechnung auf Basis der RKI-Inzidenz <sup>(1)</sup>	14.836	/	14.836 – 20.014
	Hochrechnung Versorgungsstrukturdaten [101]	20.014		
B. Anzahl prävalente erwachsene Patienten mit MDS	deutsches MDS-Register [104]	100 %	100 %	14.836 – 20.014
	NIHO-MDS-Register [107]	100 %		
	TM MDS [25]	100 %		
C. Anzahl prävalente erwachsene Patienten mit <u>Niedrigrisiko-MDS</u> <sup>(2)</sup>	deutsches MDS-Register [104]	72,0 %	72,0 % – 82,6 %	10.682 – 16.532
	TM MDS [25]	74,8 %		
	NIHO-MDS-Register [107]	82,6 %		

<sup>(1)</sup> Für Details zur Berechnung s. Tabelle 3-7 und Abschnitt 3.2.3  
<sup>(2)</sup> Niedrigrisiko-MDS definiert als sehr niedriges, niedriges oder intermediäres Risiko gemäß IPSS-R

IPSS-R = *International Prognostic Scoring System-revised*; MDS = Myelodysplastische Syndrome; NIHO-MDS-Register = MDS-Register der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen; TM = Therapiemonitor

#### *D. Anzahl prävalente erwachsene Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten (Deutschland)*

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst nur Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten. Der Grenzwert für die Klassifikation als MDS mit Ringsideroblasten liegt laut aktueller WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2016 bei einem Ringsideroblasten-Anteil an erythroiden Zellen von mindestens 15 %, bzw. mindestens 5 %, wenn gleichzeitig eine *SF3B1*-Mutation vorliegt (s. auch Klassifikation von MDS auf S. 16). In Abhängigkeit des Vorliegens einer Einzel- oder Mehrlinien-Dysplasie wird bei MDS mit Ringsideroblasten zudem noch zwischen MDS-RS-SLD und MDS-RS-MLD unterschieden.

Angaben zur aktuellen WHO-Klassifikation 2016 liegen nur für das deutsche MDS-Register und den TM MDS vor. Bezogen auf erwachsene Patienten mit Niedrigrisiko-MDS entsprechend der Eingrenzung in Schritt C liegt der Anteil an Patienten mit MDS-RS gemäß dieser Klassifikation bei 18,5 %<sup>6</sup> (deutsches MDS-Register) bzw. 20,5 %<sup>7</sup> (TM MDS) [25, 104].

In der Auswertung des NIHO-MDS-Registers sind keine Angaben zur aktuellen WHO-Klassifikation 2016 verfügbar. Zur Plausibilisierung der oben genannten Anteile wird die in diesem Register verfügbare WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2008 herangezogen. Entsprechend dieser alten Klassifikation weisen sowohl Patienten mit RARS als auch RCMD-RS einen Ringsideroblasten-Anteil von mindestens 15 % auf und definieren somit die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten. Im Gegensatz zur bestehenden aktuellen Klassifikation aus dem Jahr 2016 differenziert diese ältere Klassifikation jedoch nicht zwischen Patienten mit bzw. ohne *SF3B1*-Mutation und den unterschiedlichen Schwellenwerten zur Klassifikation als Ringsideroblast-positiv (5 % bzw. 15 %; siehe oben). Entsprechend werden Patienten mit *SF3B1*-Mutation und einem Anteil von 5 % – 15 % Ringsideroblasten gemäß WHO-Klassifikation 2008 nicht als Ringsideroblast-positiv identifiziert, während dies bei der aktuellen Klassifikation aus 2016 der Fall ist [21, 40].

Der im NIHO-MDS-Register ermittelte Anteil der Patienten mit Ringsideroblasten an Patienten mit Niedrigrisiko-MDS gemäß IPSS-R liegt bei 22,2 %<sup>8</sup> und entspricht somit der Größenordnung, die über die beiden anderen Auswertungen mithilfe der aktuellen WHO-Klassifikation ermittelt wurde.

Die **Anzahl an erwachsenen Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten** wird basierend auf einem Anteil der Patienten mit Ringsideroblasten gemäß WHO-Klassifikation 2016 von 18,5 % – 20,5 % auf **1.976 – 3.389 Patienten** geschätzt (s. Tabelle 3-10).

---

<sup>6</sup> 6,8 % (117/1.717 mit MDS-SLD-RS) + 11,7 % (200/1.717 mit MDS-MLD-RS) = 18,5 % (317/1.717 mit MDS-RS); keine fehlenden Angaben

<sup>7</sup> 79/386; 5 % ohne Angabe

<sup>8</sup> 12,3 % (51/415 mit RARS) + 9,9 % (41/415 mit RCMD-RS) = 22,2 % (92/415 mit MDS-RS); bei 5,9 % (26/441) war keine Angabe hinterlegt

Tabelle 3-10: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation – Schritt D

Analyseschritt	Datenquelle	Zielgröße	relativer Anteil an vorherigem Schritt	Anzahl Patienten in der Zielpopulation (deutsche Gesamtbevölkerung)
A. Anzahl prävalente Patienten mit MDS	Celgene Berechnung auf Basis der RKI-Inzidenz <sup>(1)</sup>	14.836	/	14.836 – 20.014
	Hochrechnung Versorgungsstrukturdaten [101]	20.014		
B. Anzahl prävalente erwachsene Patienten mit MDS	deutsches MDS-Register [104]	100 %	100 %	14.836 – 20.014
	NIHO-MDS-Register [107]	100 %		
	TM MDS [25]	100 %		
C. Anzahl prävalente erwachsene Patienten mit Niedrigrisiko-MDS <sup>(2)</sup>	deutsches MDS-Register [104]	72,0 %	72,0 % – 82,6 %	10.682 – 16.532
	TM MDS [25]	74,8 %		
	NIHO-MDS-Register [107]	82,6 %		
D. Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit <u>Ringsideroblasten</u> <sup>(3)</sup>	deutsches MDS-Register [104]	18,5 %	18,5 % – 20,5 %	1.976 – 3.389
	TM MDS [25]	20,5 %		

<sup>(1)</sup> Für Details zur Berechnung s. Tabelle 3-7 und Abschnitt 3.2.3  
<sup>(2)</sup> Niedrigrisiko-MDS definiert als sehr niedriges, niedriges oder intermediäres Risiko gemäß IPSS-R  
<sup>(3)</sup> MDS mit Ringsideroblasten definiert gemäß WHO-Klassifikation 2016 (MDS-RS: MDS-RS-SLD und MDS-RS-MLD)

IPSS-R = *International Prognostic Scoring System-revised*; MDS = Myelodysplastische Syndrome; MLD = Mehrlinien-Dysplasie (*multilineage dysplasia*); NIHO-MDS-Register = MDS-Register der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen; RS = Ringsideroblasten; SLD = Einlinien-Dysplasie (*single lineage dysplasia*); TM = Therapiemonitor; WHO = *World Health Organization*

*E. Anzahl prävalente erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten (Deutschland)*

In einem weiteren Schritt wurde die Patientenpopulation auf symptomatische Patienten mit Anämie eingegrenzt, die auf Transfusionen mit EK angewiesen sind (transfusionsabhängige Anämie). Nach aktueller deutscher Leitlinie erfolgt die Indikationsstellung für eine Transfusionstherapie in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten [1]. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass EK-Transfusionen bei MDS-Patienten nahezu ausschließlich zur Linderung einer symptomatischen Anämie verabreicht werden. Die Eingrenzung auf Patienten mit Transfusionsabhängigkeit entspricht somit Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie.

Angaben zur Transfusionsabhängigkeit basieren auf den Auswertungen des deutschen MDS-Registers und TM MDS. Aus diesen Angaben geht hervor, dass 88,2 % (165/187) bzw. 82,3 % (65/79) der Niedrigrisiko-MDS-Patienten mit Ringsideroblasten als transfusionsabhängig gezählt werden [25, 104]. Aufgrund der geringen Abweichung wird von einer validen Schätzung ausgegangen.

Aus den Registerauswertungen des NIHO-MDS-Registers geht ein niedrigerer Anteil an transfusionsabhängigen Patienten hervor (56,5 % (52/92) der Niedrigrisiko-MDS-Patienten mit Ringsideroblasten gemäß WHO-Klassifikation 2008) [107]. Der beobachtete Unterschied im Anteil transfusionsabhängiger Patienten im Vergleich zum deutschen MDS-Register und TM MDS könnte durch die unterschiedliche Klassifikation der MDS-Patienten mit Ringsideroblasten im Herleitungsschritt D zustande kommen. Da Angaben zur Transfusionsabhängigkeit bei Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation 2016 aus dem NIHO-MDS-Register nicht verfügbar sind, wurde das NIHO-MDS-Register an dieser Stelle nicht weiter herangezogen.

Bei Annahme eines Anteils der transfusionsabhängigen Anämie von 82,3 % – 88,2 % wird die **Anzahl an prävalenten erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten auf 1.626 – 2.989 Patienten** geschätzt (s. Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation – Schritt E

Analyseschritt	Datenquelle	Zielgröße	relativer Anteil an vorherigem Schritt	Anzahl Patienten in der Zielpopulation (deutsche Gesamtbevölkerung)
A. Anzahl prävalente Patienten mit MDS	Celgene Berechnung auf Basis der RKI-Inzidenz <sup>(1)</sup>	14.836	/	14.836 – 20.014
	Hochrechnung Versorgungsstrukturdaten [101]	20.014		
B. Anzahl prävalente erwachsene Patienten mit MDS	deutsches MDS-Register [104]	100 %	100 %	14.836 – 20.014
	NIHO-MDS-Register [107]	100 %		
	TM MDS [25]	100 %		
C. Anzahl prävalente erwachsene Patienten mit Niedrigrisiko-MDS <sup>(2)</sup>	deutsches MDS-Register [104]	72,0 %	72,0 % – 82,6 %	10.682 – 16.532
	TM MDS [25]	74,8 %		
	NIHO-MDS-Register [107]	82,6 %		
D. Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit Niedrigrisiko-MDS <u>mit Ringsideroblasten</u> <sup>(3)</sup>	deutsches MDS-Register [104]	18,5 %	18,5 % – 20,5 %	1.976 – 3.389
	TM MDS [25]	20,5 %		
E. Anzahl prävalente erwachsene Patienten mit <u>transfusionsabhängiger Anämie</u> aufgrund von Niedrigrisiko-MDS und Ringsideroblasten	TM MDS [25]	82,3 %	82,3 % – 88,2 %	1.626 – 2.989
	deutsches MDS-Register [104]	88,2 %		

<sup>(1)</sup> Für Details zur Berechnung s. Tabelle 3-7 und Abschnitt 3.2.3  
<sup>(2)</sup> Niedrigrisiko-MDS definiert als sehr niedriges, niedriges oder intermediäres Risiko gemäß IPSS-R  
<sup>(3)</sup> MDS mit Ringsideroblasten definiert gemäß WHO-Klassifikation 2016 (MDS-RS: MDS-RS-SLD und MDS-RS-MLD)

IPSS-R = *International Prognostic Scoring System-revised*; MDS = Myelodysplastische Syndrome; MLD = Mehrlinien-Dysplasie (*multilineage dysplasia*); NIHO-MDS-Register = MDS-Register der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen; RS = Ringsideroblasten; SLD = Einlinien-Dysplasie (*single lineage dysplasia*); TM = Therapiemonitor; WHO = *World Health Organization*

*F. Anzahl prävalente erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die ESA erhalten haben oder dafür nicht geeignet sind (Deutschland)*

Im letzten Schritt wird die Zielpopulation entsprechend den Vorgaben im Anwendungsgebiet auf die folgenden Patienten eingegrenzt:

- a. Patienten mit nicht zufriedenstellendem Ansprechen auf eine EPO-basierte Therapie, und
- b. Patienten, die für eine EPO-basierte Therapie ungeeignet sind.

Die Patienten in Teilschritt a sind dadurch charakterisiert, dass sie eine ESA-Therapie erhalten haben, diese aber aufgrund eines nicht zufriedenstellenden Ansprechens wieder beendet haben (ESA-Therapieabbrecher).

ESA-ungeeignet (Teilschritt b) sind Patienten, bei denen die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf die ESA-Therapie als unzureichend eingestuft wird oder bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber der ESA-Therapie bestehen. Die Empfehlung für eine ESA-Therapie richtet sich nach dem Nordic-MDS-Score, der auf Basis des endogenen EPO-Spiegels und der Transfusionslast das erwartete Ansprechen prognostiziert [1, 82]. Ein Ansprechen wird vor allem bei Patienten mit einem endogenen EPO-Spiegel  $< 200$  U/l erwartet, dies entspricht auch dem Grenzwert für den Einsatz in Deutschland zugelassener ESA [80, 81].

Die bestverfügbare Datenquelle zur Bestimmung der Patienten, die eine ESA-Therapie aufgrund nicht zufriedenstellenden Ansprechens abgeschlossen haben oder ESA-ungeeignet sind, ist der TM MDS. Dies liegt darin begründet, dass das Ziel des TM MDS die Abbildung der realen Versorgungssituation von Patienten mit MDS in Deutschland ist [25]. Die Fragen des TM MDS sind dementsprechend so konzipiert, dass die Patienten gezielt hinsichtlich der Versorgungs- und Behandlungssituation charakterisiert werden können, insbesondere im Hinblick ihrer Therapiemöglichkeiten mit ESA. Ergänzend werden die Auswertungen des deutschen MDS-Registers herangezogen, aus denen Informationen zum Erhalt und Abbruch einer ESA-Therapie entnommen werden können.

Da in den Daten des NIHO-MDS-Registers Angaben zu Therapieabbrüchen und der Eignung für eine ESA-Therapie nicht dokumentiert wurden, wird das Register zur Herleitung des Schrittes F nicht herangezogen.

Patienten, die eine ESA-Therapie bereits abgeschlossen haben (Teilschritt a), wurden in der vorliegenden Auswertung des TM MDS über ein eingetragenes Enddatum der ESA-Therapie identifiziert. Für den Anteil an Patienten, die ESA-ungeeignet sind (Teilschritt b) wurden solche Patienten berücksichtigt, für die auf die Frage „Wurde der Patient zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung als ESA-geeignet eingestuft?“ mit „nein“ geantwortet wurde. Die Angabe des Enddatums erfolgte unabhängig vom Grund des Behandlungsabbruchs.

- Bezogen auf erwachsene Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten und transfusionsabhängiger Anämie (entsprechend der Eingrenzung in den Schritten A – E) hatten 10,8 % (7/65) der Patienten eine ESA-Therapie abgeschlossen, d. h. ESA erhalten und wieder beendet (Teilschritt a).
- 47,7 % (31/65) der Patienten waren nach Einschätzung des Arztes ESA-ungeeignet (Teilschritt b).
- Als Summe ergibt sich daraus ein Anteil von 58,5 %<sup>9</sup> der Patienten, die den Kriterien des vorliegenden Anwendungsgebiets von Luspatercept entsprechen (Teilschritt a + b) [25].

Im Rahmen des deutschen MDS-Registers wurden Patienten, die auf eine EPO-basierte Therapie unzureichend angesprochen haben, als solche Patienten identifiziert, die ESA erhalten haben und diese Therapie wieder beendet haben („ESA erhalten“ × „ESA-Therapieabbruch“) (Teilpopulation a). Anders als im TM MDS, wurde in einem zweiten Schritt die ESA-Eignung nicht anhand von vorab definierten Antwortmöglichkeiten auf spezifische Fragen zur Behandlungssituation erhoben. Die Bestimmung der ESA-ungeeigneten Patienten (Teilschritt b) erfolgte näherungsweise über den Anteil der Patienten, die ESA nicht erhalten haben. Dieser Herangehensweise liegt die Annahme zugrunde, dass Patienten, die für ESA infrage kommen, auch mit ESA behandelt werden. Im Umkehrschluss sind alle Patienten, die nicht mit ESA behandelt werden, auch nicht für eine ESA-Therapie geeignet.

- Von den 59,8 % (58/97) der Patienten, die ESA erhalten haben, brachen 51,7 % (30/58) die Therapie wieder ab. Daraus ergibt sich ein Anteil an Patienten mit abgeschlossener Therapie von 30,9 %<sup>10</sup> (Teilschritt a).
- 40,2 % (39/97) der im Herleitungsschritt E definierten Patienten wurden nicht mit ESA behandelt und wurden entsprechend als ESA-ungeeignet eingestuft (Teilschritt b).
- In Summe erfüllt gemäß Auswertungen des deutschen MDS-Registers somit ein Anteil von 71,1 %<sup>11</sup> der Patienten die Kriterien des vorliegenden Anwendungsgebiets von Luspatercept (Teilschritt a + b) [104].

---

<sup>9</sup> 47,7 % (31/65; „ESA-ungeeignet“; Teilschritt a) + 10,8 % (7/65; „ESA abgeschlossen“; Teilschritt b) = 58,5 % (38/65)

<sup>10</sup> 59,8 % (58/97; „ESA erhalten“) × 51,7 % (30/58; „ESA-Therapieabbruch“) = 30,9 % (30/97; „ESA abgeschlossen“; Teilschritt b)

<sup>11</sup> 40,2 % (39/97; „ESA-ungeeignet“; Teilschritt a) + 30,9 % (30/97; „ESA abgeschlossen“; Teilschritt b) = 71,1 % (69/97)

Der Anteil an Patienten, die nicht zufriedenstellend auf eine EPO-basierte Therapie angesprochen haben, d. h. der Anteil an Therapieabbrechern bei Patienten, die ESA erhalten haben, liegt in beiden Auswertungen niedriger als in publizierten Daten. In einer großen Studie, in der Daten verschiedener europäischer (darunter auch Deutschland) und amerikanischer Register aus den Jahren 1997 bis 2014 ausgewertet wurden, lag der Anteil an Therapieabbrechern einer ESA-Therapie bei ca. 70 % [85]. Tendenziell stellt insbesondere Anteil der ESA-Abbrecher somit eine Unterschätzung dar.

Die Angaben zu Patienten mit fehlender Eignung für eine ESA-Therapie liegen in beiden Auswertungen in einer ähnlichen Größenordnung und werden somit als plausibel einschätzt.

Basierend auf einem geschätzten Anteil von 58,5 % – 71,1 % an Patienten mit ESA-Therapieversagen oder fehlender ESA-Eignung liegt die geschätzte **Anzahl an prävalenten, erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, in Deutschland bei 951 – 2.125 Patienten** (s. Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation – Schritt F

Analyseschritt	Datenquelle	Zielgröße	relativer Anteil an vorherigem Schritt	Anzahl Patienten in der Zielpopulation (deutsche Gesamtbevölkerung)
A. Anzahl prävalente Patienten mit MDS	Celgene Berechnung auf Basis der RKI-Inzidenz <sup>(1)</sup>	14.836	/	14.836 – 20.014
	Hochrechnung Versorgungsstrukturdaten [101]	20.014		
B. Anzahl prävalente erwachsene Patienten mit MDS	deutsches MDS-Register [104]	100 %	100 %	14.836 – 20.014
	NIHO-MDS-Register [107]	100 %		
	TM MDS [25]	100 %		
C. Anzahl prävalente erwachsene Patienten mit Niedrigrisiko-MDS <sup>(2)</sup>	deutsches MDS-Register [104]	72,0 %	72,0 % – 82,6 %	10.682 – 16.532
	TM MDS [25]	74,8 %		
	NIHO-MDS-Register [107]	82,6 %		
D. Anzahl prävalenter erwachsener Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten <sup>(3)</sup>	deutsches MDS-Register [104]	18,5 %	18,5 % – 20,5 %	1.976 – 3.389
	TM MDS [25]	20,5 %		

Analyseschritt	Datenquelle	Zielgröße	relativer Anteil an vorherigem Schritt	Anzahl Patienten in der Zielpopulation (deutsche Gesamtbevölkerung)
E. Anzahl prävalente erwachsene Patienten mit <u>transfusionsabhängiger Anämie</u> aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten	TM MDS [25]  MDS-Register [104]	82,3 %  88,2 %	82,3 % – 88,2 %	1.626 – 2.989
F. <b>Anzahl prävalenter erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten</b>  <i>a) die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben<sup>(4)</sup></i>  <i>b) die für eine EPO-basierte Therapie nicht geeignet sind<sup>(5)</sup></i>  <b><u>die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind</u></b>	TM MDS [25]  deutsches MDS-Register [104]  deutsches MDS-Register [104]  TM MDS [25]  TM MDS [25]  deutsches MDS-Register [104]	10,8 %  30,9 %  40,2 %  47,7 %  58,5 %  71,1 %	10,8 % – 30,9 %  40,2 % – 47,7 %  58,5 % – 71,1 %	951 – 2.125
<p>(1) Für Details zur Berechnung s. Tabelle 3-7 und Abschnitt 3.2.3</p> <p>(2) Niedrigrisiko-MDS definiert als sehr niedriges, niedriges oder intermediäres Risiko gemäß IPSS-R</p> <p>(3) MDS mit Ringsideroblasten definiert gemäß WHO-Klassifikation 2016 (MDS-RS: MDS-RS-SLD und MDS-RS-MLD)</p> <p>(4) Definiert als ESA erhalten und abschließend abgebrochen (unabhängig vom Grund des Therapieabbruchs)</p> <p>(5) Definiert als ESA-ungeeignet entsprechend Einschätzung des Arztes (TM MDS) bzw. annähernd abgeschätzt als Patienten, die ESA nicht erhalten haben (deutsches MDS-Register)</p> <p>EPO = Erythropoetin; ESA = Erythropoese-stimulierende Agenzien (<i>erythropoiesis-stimulating agents</i>); IPSS-R = <i>International Prognostic Scoring System-revised</i>; MDS = Myelodysplastische Syndrome; MLD = Mehrlinien-Dysplasie (<i>multilineage dysplasia</i>); NIHO-MDS-Register = MDS-Register der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen; RS = Ringsideroblasten; SLD = Einlinien-Dysplasie (<i>single lineage dysplasia</i>); TM = Therapiemonitor; WHO = <i>World Health Organization</i></p>				

Anzahl Patienten in der Zielpopulation in der GKV

Der GKV-Anteil wurde berechnet als prozentualer Anteil der GKV-Versicherten im Jahr 2018 sowie dem Bevölkerungsstand desselben Jahres nach Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes [108, 109]:

$$\text{Anteil GKV-Patienten} = \frac{\text{Gesamtzahl GKV-Versicherte}}{\text{Gesamtbevölkerung}} \times 100 \%$$

Der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtpopulation beträgt 87,8 % (72.802.098/82.905.782). Somit ergibt sich eine Anzahl von **835 – 1.866 Patienten in der Zielpopulation von Luspatercept, die in der GKV versichert sind.**

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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 aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	erheblich	835 – 1.866
EPO = Erythropoetin; MDS = Myelodysplastische Syndrome			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 B dargestellten Daten keine Hinweise auf einen zwischen Patientengruppen unterschiedlichen Zusatznutzen ergeben haben. Entsprechend der Angaben in Abschnitt 4.4.2 des Moduls 4 B liegt somit für die gesamte Zielpopulation ein erheblicher Zusatznutzen vor.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2 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 Celgene aus vorangegangenen Recherchen zu diesem Thema bereits bekannt waren, oder 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**

Für die Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung wurde der „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ des RKI herangezogen. Die Auswertungen des RKI basieren auf Datensätzen der Landeskrebsregister und stellen generell eine valide Quelle für epidemiologische Kennzahlen von Krebserkrankungen in Deutschland dar. Aufgrund der fehlenden Einordnung von MDS als „böartige Neubildung“ ist die Vollzähligkeit der Erfassung von MDS in den Landeskrebsregistern derzeit noch nicht flächendeckend gegeben. Die vom RKI publizierte Anzahl der Inzidenz wird dennoch als ausreichende Annäherung eingestuft.

Zur Berechnung der 5-Jahres-Prävalenz basierend auf der vom RKI publizierten Inzidenz der MDS wurde die vom RKI zur Prävalenzschätzung anderer Krebserkrankungen verwendete Methodik herangezogen. Die 5-Jahres-Prävalenz der MDS bezeichnet die zu einem gegebenen Stichtag lebenden Personen, die innerhalb der fünf vorangegangenen Jahre neu an MDS erkrankt sind. Dazu wurde die geschätzte Inzidenz für das Jahr 2013 zugrunde gelegt und mit einer Steigerungsrate von 1,76 % auf die fünf Folgejahre extrapoliert. Zur Abschätzung der Patienten, die nach Diagnosestellung über die fünf Jahre hinweg überleben, wurde eine Verteilung der Patienten auf die Risikoklassen gemäß IPSS-R entsprechend der Analyse des deutschen MDS-Registers angenommen und mit den aus Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten absoluten Überlebensraten verknüpft.

Als weitere Quelle für die Inzidenz und Prävalenz von MDS in Deutschland wurden die Hochrechnungen ausgehend von Versorgungsstrukturdaten herangezogen, welche im Auftrag von Celgene durch *Oncology Information Service* (O.I.s) basierend auf einer repräsentativen Stichprobe berechnet wurden.

**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

Für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden vorrangig die Ergebnisse der Auswertungen des deutschen MDS-Registers, des NIHO-MDS-Registers und des Therapiemonitors (TM) MDS herangezogen. Die Analysen wurde im Auftrag von Celgene durch Prof. Germing (deutsches MDS-Register), Dr. Steinmetz (NIHO-MDS-Register) und O.I.s (TM MDS) durchgeführt.

Die Angaben zu Anteilen der Patienten mit dem entsprechenden Charakteristikum der Zielpopulation beziehen sich jeweils auf den zuvor berechneten Teilschritt. Dies dient der Minimierung von Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit zwischen der Gesamtpopulation an MDS-Patienten und der betrachteten Teilpopulation.

Sofern für einen Teilschritt keine Plausibilisierung der Ergebnisse anhand der in Auftrag gegebenen Auswertungen untereinander möglich war, wurden publizierte Angaben herangezogen, die im Rahmen einer Freitextsuche identifiziert worden waren. Dabei wurden nur solche Quellen berücksichtigt, die sich entweder auf Deutschland oder Länder mit vergleichbarer medizinischen Versorgungen und Bevölkerungsstrukturen (z. B. europäische Länder, USA) beziehen.

Angaben zur deutschen Bevölkerung und GKV-Versicherten 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)

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 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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2020): Myelodysplastische Syndrome (MDS). [Zugriff: 10.01.2020]. URL: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds/@_@guideline/html/index.html).
2. Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C, Group EGW (2014): Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 25 Suppl 3:iii57-69.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2020): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Myelodysplastic Syndromes. Version 2.2020 - February 28, 2020. [Zugriff: 27.05.2020]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#mds](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#mds).
4. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. (2013): Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*; 122(22):3616-27.
5. Bejar R (2017): Implications of molecular genetic diversity in myelodysplastic syndromes. *Curr Opin Hematol*; 24(2):73-8.
6. Shallis RM, Ahmad R, Zeidan AM (2018): The genetic and molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol*; 101(3):260-71.
7. Sperling AS, Gibson CJ, Ebert BL (2017): The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal haematopoiesis to secondary leukaemia. *Nature reviews Cancer*; 17(1):5-19.
8. Kennedy JA, Ebert BL (2017): Clinical Implications of Genetic Mutations in Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol*; 35(9):968-74.
9. Li AJ, Calvi LM (2017): The microenvironment in myelodysplastic syndromes: Niche-mediated disease initiation and progression. *Exp Hematol*; 55:3-18.
10. Bulycheva E, Rauner M, Medyouf H, Theurl I, Bornhauser M, Hofbauer LC, et al. (2015): Myelodysplasia is in the niche: novel concepts and emerging therapies. *Leukemia*; 29(2):259-68.
11. Schroeder T, Geyh S, Germing U, Haas R (2016): Mesenchymal stromal cells in myeloid malignancies. *Blood research*; 51(4):225-32.
12. Ghobrial IM, Detappe A, Anderson KC, Steensma DP (2018): The bone-marrow niche in MDS and MGUS: implications for AML and MM. *Nature reviews Clinical oncology*; 15(4):219-33.
13. Pronk E, Raaijmakers MHGP (2019): The mesenchymal niche in MDS. *Blood*; 133(10):1031-8.
14. Barreyro L, Chlon TM, Starczynowski DT (2018): Chronic immune response dysregulation in MDS pathogenesis. *Blood*; 132(15):1553-60.
15. D'Silva S, Rajadhyaksha SB, Sing M (2018): Immune Dysregulation in MDS: The Role of Cytokines and Immune Cells. [Zugriff: 17.01.2020]. URL: <https://www.intechopen.com/books/recent-developments-in-myelodysplastic-syndromes/immune-dysregulation-in-mds-the-role-of-cytokines-and-immune-cells>.

16. Sallman DA, List A (2019): The role of innate immunity in MDS pathogenesis. *HemaSphere*; 3(S2):135-7.
17. Ganan-Gomez I, Wei Y, Starczynowski DT, Colla S, Yang H, Cabrero-Calvo M, et al. (2015): Deregulation of innate immune and inflammatory signaling in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*; 29(7):1458-69.
18. Foran JM, Shammo JM (2012): Clinical presentation, diagnosis, and prognosis of myelodysplastic syndromes. *Am J Med*; 125(7 Suppl):S6-13.
19. Germing U, Strupp C, Kundgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, et al. (2004): No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*; 89(8):905-10.
20. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R, et al. (2011): Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry. *Leuk Res*; 35(12):1591-6.
21. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. (2016): The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*; 127(20):2391-405.
22. World Health Organization (WHO) (2020): Health Topics Anaemia. [Zugriff: 17.01.2020]. URL: <http://www.who.int/topics/anaemia/en/>.
23. WHO Scientific Group on Nutritional Anaemias, World Health Organization (1968): Nutritional anaemias : report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 13 to 17 March 1967]. Stand: 1968 [Zugriff: 07.05.2020]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40707/WHO\\_TRS\\_405.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40707/WHO_TRS_405.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
24. Beutler E, Waalen J (2006): The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*; 107(5):1747-50.
25. OncologyInformationService (2019): Therapiemonitor - Analysen über das geplante Anwendungsgebiet (AWG) von Luspatercept bei Myelodysplastischen Syndromen (MDS) auf der Basis von Versorgungsdaten in Deutschland.
26. Oliva EN, Finelli C, Santini V, Poloni A, Liso V, Cilloni D, et al. (2012): Quality of life and physicians' perception in myelodysplastic syndromes. *Am J Blood Res*; 2(2):136-47.
27. Stauder R, Yu G, Koinig KA, Bagguley T, Fenaux P, Symeonidis A, et al. (2018): Health-related quality of life in lower-risk MDS patients compared with age- and sex-matched reference populations: a European LeukemiaNet study. *Leukemia*; 32(6):1380-92.
28. Balducci L (2006): Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes: impact on outcomes and quality of life. *Cancer*; 106(10):2087-94.
29. Koutsavlis I (2016): Transfusion Thresholds, Quality of Life, and Current Approaches in Myelodysplastic Syndromes. *Anemia*; 2016:8494738-.
30. Platzbecker U, Hofbauer LC, Ehninger G, Högig K (2012): The clinical, quality of life, and economic consequences of chronic anemia and transfusion support in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*; 36(5):525-36.
31. Jansen AJ, Essink-Bot ML, Beckers EA, Hop WC, Schipperus MR, Van Rhenen DJ (2003): Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*; 121(2):270-4.

32. Agberemi R, MDS UK Patient Support Group (2018): Impact of myelodysplastic syndrome and its treatment on quality of life in patients. [Zugriff: 23.01.2020]. URL: [https://mdspatientsupport.org.uk/wp-content/uploads/2018/11/1111\\_MDS\\_Newsletter\\_Nov2018\\_FINAL.pdf](https://mdspatientsupport.org.uk/wp-content/uploads/2018/11/1111_MDS_Newsletter_Nov2018_FINAL.pdf).
33. Thomas ML (2012): The impact of myelodysplastic syndromes on quality of life: lessons learned from 70 voices. *The journal of supportive oncology*; 10(1):37-44.
34. Oliva EN, Dimitrov BD, Benedetto F, D'Angelo A, Nobile F (2005): Hemoglobin level threshold for cardiac remodeling and quality of life in myelodysplastic syndrome. *Leukemia Research*; 29(10):1217-9.
35. Nachtkamp K, Stark R, Strupp C, Kundgen A, Giagounidis A, Aul C, et al. (2016): Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*; 95(6):937-44.
36. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtkamp K, et al. (2011): Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*; 96(10):1433-40.
37. Fröbel J, Cadeddu RP, Hartwig S, Bruns I, Wilk CM, Kundgen A, et al. (2013): Platelet proteome analysis reveals integrin-dependent aggregation defects in patients with myelodysplastic syndromes. *Molecular & cellular proteomics : MCP*; 12(5):1272-80.
38. Toma A, Fenaux P, Dreyfus F, Cordonnier C (2012): Infections in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*; 97(10):1459-70.
39. Bryan J, Jabbour E, Prescott H, Kantarjian H (2010): Thrombocytopenia in patients with myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol*; 47(3):274-80.
40. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. (2009): The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*; 114(5):937-51.
41. Patnaik MM, Hanson CA, Sulai NH, Hodnefield JM, Knudson RA, Ketterling RP, et al. (2012): Prognostic irrelevance of ring sideroblast percentage in World Health Organization–defined myelodysplastic syndromes without excess blasts. *Blood*; 119(24):5674-7.
42. Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, Ambaglio I, Jadersten M, Jansson M, et al. (2015): SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. *Blood*; 126(2):233-41.
43. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. (1997): International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. *Blood*; 89(6):2079-88.
44. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. (2012): Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood*; 120(12):2454-65.
45. Neukirchen J, Lauseker M, Blum S, Giagounidis A, Lubbert M, Martino S, et al. (2014): Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: a multicenter study. *Leuk Res*; 38(1):57-64.
46. de Swart L, Smith A, Johnston TW, Haase D, Droste J, Fenaux P, et al. (2015): Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a report from the prospective European LeukaemiaNet MDS (EUMDS) registry. *Br J Haematol*; 170(3):372-83.

47. Haferlach T, Bacher U, Gattermann N, Giagounidis A (2014): Myelodysplastische Syndrome von A bis Z. Thieme Verlag Stuttgart.
48. Dayyani F, Conley AP, Strom SS, Stevenson W, Cortes JE, Borthakur G, et al. (2010): Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer*; 116(9):2174-9.
49. Neukirchen J, Lauseker M, Hildebrandt B, Nolting AC, Kaivers J, Kobbe G, et al. (2017): Cytogenetic clonal evolution in myelodysplastic syndromes is associated with inferior prognosis. *Cancer*; 123(23):4608-16.
50. Wang R, Gross CP, Halene S, Ma X (2009): Comorbidities and survival in a large cohort of patients with newly diagnosed myelodysplastic syndromes. *Leukemia research*; 33(12):1594-8.
51. Mangaonkar AA, Lasho TL, Finke CM, Gangat N, Al-Kali A, Elliott MA, et al. (2018): Prognostic interaction between bone marrow morphology and SF3B1 and ASXL1 mutations in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Blood Cancer Journal*; 8(2):18.
52. Malcovati L, Cazzola M (2013): Refractory anemia with ring sideroblasts. *Best Practice & Research Clinical Haematology*; 26(4):377-85.
53. Kubasch AS, Platzbecker U (2019): Setting Fire to ESA and EMA Resistance: New Targeted Treatment Options in Lower Risk Myelodysplastic Syndromes. *Int J Mol Sci*; 20(16)
54. Mies A, Hermine O, Platzbecker U (2016): Activin Receptor II Ligand Traps and Their Therapeutic Potential in Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts. *Current hematologic malignancy reports*; 11(6):416-24.
55. Santini V (2011): Clinical use of erythropoietic stimulating agents in myelodysplastic syndromes. *Oncologist*; 16 Suppl 3:35-42.
56. Malcovati L, Cazzola M (2016): Recent advances in the understanding of myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *British Journal of Haematology*; 174(6):847-58.
57. Germing U, Schroeder T, Kaivers J, Kundgen A, Kobbe G, Gattermann N (2019): Novel therapies in low- and high-risk myelodysplastic syndrome. *Expert Rev Hematol*; 1-16.
58. Platzbecker U (2019): Treatment of MDS. *Blood*; 133(10):1096-107.
59. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, Deeg HJ, Perez WS, Anasetti C, et al. (2004): A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*; 104(2):579-85.
60. Shammo JM, Komrokji RS (2018): Clinical consequences of iron overload in patients with myelodysplastic syndromes: the case for iron chelation therapy. *Expert Rev Hematol*; 11(7):577-86.
61. de Swart L, Crouch S, Hoeks M, Smith A, Langemeijer S, Fenaux P, et al. (2019): Impact of red blood cell transfusion dose density on progression-free survival in lower-risk myelodysplastic syndromes patients. *Haematologica*:haematol.2018.212217.
62. de Swart L, Reiniers C, Bagguley T, van Marrewijk C, Bowen D, Hellstrom-Lindberg E, et al. (2018): Labile plasma iron levels predict survival in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Haematologica*; 103(1):69-79.
63. Gattermann N (2018): Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS). *Int J Hematol*; 107(1):55-63.

64. Novartis Pharma (2003): Desferal®; Fachinformation. Stand: März 2020 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
65. Novartis Pharma (2006): EXJADE® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2019 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
66. Abetz L, Baladi JF, Jones P, Rofail D (2006): The impact of iron overload and its treatment on quality of life: results from a literature review. *Health Qual Life Outcomes*; 4:73.
67. Killick SB (2017): Iron chelation therapy in low risk myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*; 177(3):375-87.
68. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. (2006): Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*; 108(2):419-25.
69. Platzbecker U, Fenaux P, Ades L, Giagounidis A, Santini V, van de Loosdrecht AA, et al. (2019): Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. *Blood*; 133(10):1020-30.
70. 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).
71. 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.
72. Singhal D, Kutyna MM, Chhetri R, Wee LYA, Hague S, Nath L, et al. (2017): Red cell alloimmunization is associated with development of autoantibodies and increased red cell transfusion requirements in myelodysplastic syndrome. *Haematologica*; 102(12):2021-9.
73. Saskin A, Lin Y, Wells RA, Lenis M, Mamedov A, Callum J, et al. (2014): Prophylactic Rh and Kell Antigen Matching Significantly Decreases Rates of Alloimmunization in Transfusion Dependent MDS Patients. *Blood*; 124(21):4297-.
74. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. (2007): Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*; 25(23):3503-10.
75. Malcovati L, Porta MGD, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, et al. (2005): Prognostic Factors and Life Expectancy in Myelodysplastic Syndromes Classified According to WHO Criteria: A Basis for Clinical Decision Making. *Journal of Clinical Oncology*; 23(30):7594-603.
76. Harnan S, Ren S, Gomersall T, Everson-Hock ES, Sutton A, Dhanasiri S, et al. (2016): Association between Transfusion Status and Overall Survival in Patients with Myelodysplastic Syndromes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Acta haematologica*; 136(1):23-42.
77. 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).

78. 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.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/QLL\\_Haemotherapie\\_2014.pdf](https://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf).
79. Oliva EN, Alati C, Santini V, Poloni A, Molteni A, Niscola P, et al. (2017): Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. *The Lancet Haematology*; 4(3):e127-e36.
80. Janssen (2008): Erypo® FS 1000 I.E./0,5 ml/ 2000 I.E./0,5 ml/ 3000 I.E./0,3 ml/ 4000 I.E./0,4 ml/ 10 000 I.E./ml/ 40 000 I.E./ml; Fachinformation. Stand: März 2019 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
81. Pfizer (2007): Retacrit™ Injektionslösung in Fertigspritze; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
82. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R, Krantz S, Lindberg G, Vardiman J, et al. (1997): Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *British Journal of Haematology*; 99(2):344-51.
83. Giagounidis A (2017): Current treatment algorithm for the management of lower-risk MDS. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2017(1):453-9.
84. Park S, Kelaidi C, Meunier M, Casadevall N, Gerds AT, Platzbecker U (2019): The prognostic value of serum erythropoietin in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a review of the literature and expert opinion. *Ann Hematol*;
85. Park S, Hamel JF, Toma A, Kelaidi C, Thepot S, Campelo MD, et al. (2017): Outcome of Lower-Risk Patients With Myelodysplastic Syndromes Without 5q Deletion After Failure of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Clin Oncol*; 35(14):1591-7.
86. Celgene (2007): Revlimid® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Dezember 2019 [Zugriff: 07.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
87. Sauntharajah Y, Nakamura R, Wesley R, Wang QJ, Barrett AJ (2003): A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*; 102(8):3025-7.
88. Stahl M, DeVeaux M, de Witte T, Neukirchen J, Sekeres MA, Brunner AM, et al. (2018): The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Blood Adv*; 2(14):1765-72.
89. Lucioni C, Finelli C, Mazzi S, Oliva EN (2013): Costs and quality of life in patients with myelodysplastic syndromes. *American Journal of Blood Research*; 3(3):246-59.
90. Germing U, Oliva EN, Hiwase D, Almeida A (2019): Treatment of Anemia in Transfusion-Dependent and Non-Transfusion-Dependent Lower-Risk MDS: Current and Emerging Strategies. *HemaSphere*; 3(6):e314.
91. 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).
92. Lawrence L (2017): Why Blood Counts Matter in Myelodysplastic Syndrome. [Zugriff: 23.01.2020]. URL: <https://www.curetoday.com/publications/cure/2017/hematology-2-2017/why-blood-counts-matter-in-myelodysplastic-syndrome>.

93. Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lubbert M, et al. (2009): Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes*; 7:81.
94. 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>.
95. 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).
96. Malcovati L, Della Porta MG, Cazzola M (2006): Predicting survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*; 91(12):1588-90.
97. Gattermann N (2009): The treatment of secondary hemochromatosis. *Dtsch Arztebl Int*; 106(30):499-504, I.
98. Fenaux P, Kiladjian JJ, Platzbecker U (2019): Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes (MDS) and primary myelofibrosis (PMF). *Blood*; 133(8):790-4.
99. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. (2020): Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *New England Journal of Medicine*; 382(2):140-51.
100. Robert Koch-Institut (RKI) (2016): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. [Zugriff: 15.10.2019]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?blob=publicationFile).
101. OncologyInformationService (2020): Methodenbeschreibung für die O.I.s) Prävalenzschätzung des Myelodysplastischen Syndroms für das Jahr 2018 in Deutschland.
102. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2019): Prävalenzschätzung. [Zugriff: 02.03.2020]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Praevalenzsschaetzung/praevalenzsschaetzung\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Praevalenzsschaetzung/praevalenzsschaetzung_node.html).
103. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2019): Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, Myeloische Leukämie (C92), Stand: 31.07.2019. [Zugriff: 02.03.2020]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe2\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html).
104. Germing U (2020): Registerabfrage - Analysen über das geplante Anwendungsgebiet (AWG) von Luspatercept bei Myelodysplastischen Syndromen (MDS) aus dem deutschen MDS-Register (ehemals Düsseldorfer MDS-Register).
105. Greenberg PL (2012): Molecular and genetic features of myelodysplastic syndromes. *International Journal of Laboratory Hematology*; 34(3):215-22.
106. Celgene GmbH (2020): Excel-Modell zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation im Anwendungsgebiet MDS in der Nutzenbewertung von Luspatercept (Reblozyl®).
107. Steinmetz HT (2019): Analysen über das geplante Anwendungsgebiet (AWG) von Luspatercept bei Myelodysplastischen Syndromen (MDS) aus dem MDS-Register der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen (NIHO) in Deutschland.
108. 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).

109. 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 3-14 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 3-14: 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 aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Kontinuierlich Einmal alle drei Wochen	17	1
<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> <p>EPO = Erythropoetin; MDS = Myelodysplastische Syndrome</p>				

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

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

Bei MDS handelt es sich um eine seltene, chronische 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 x 1 Behandlungstag).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: 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 aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Kontinuierlich Einmal alle drei Wochen	17
<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> <p>EPO = Erythropoetin; MDS = Myelodysplastische Syndrome</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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 aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	17	61,6 mg – 134,75 mg <sup>(1)</sup> (1 DSF à 75 mg – 2 DSF à 75 mg)	1.047,20 mg – 2.290,75 mg (17 DSF à 75 mg – 34 DSF à 75 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend <sup>(2)</sup>	-	-	-	-
<p><sup>(1)</sup> Basierend auf Angaben der Produktinformation beträgt die empfohlene Dosis Luspatercept 1,0 – 1,75 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; EPO = Erythropoetin; MDS = Myelodysplastische Syndrome</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 3-16 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 mindestens zwei aufeinanderfolgenden Dosen der Anfangsdosis 1,0 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, ist die Dosis auf 1,33 mg/kg zu erhöhen. Bei Patienten, die nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden Dosen von 1,33 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, ist die Dosis auf 1,75 mg/kg zu erhöhen. Die Dosis sollte nicht häufiger als alle sechs Wochen (zwei Anwendungen) erhöht werden und sollte die maximale Dosis von 1,75 mg/kg einmal alle drei Wochen nicht übersteigen.

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 1,75 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].

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 von 77 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe zwischen 61,60 mg ( $= 77 \text{ kg} \times 0,8 \text{ mg/kg}$ ) bis zu 134,75 mg ( $= 77 \text{ kg} \times 1,75 \text{ mg/kg}$ ). Somit wird in der unteren Dosierungsspanne eine Durchstechflasche Luspatercept à 75 mg benötigt. In der oberen Dosierungsspanne werden zwei Durchstechflaschen Luspatercept à 75 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 2.290,75 mg ( $= 134,75 \text{ mg} \times 17 \text{ Behandlungen}$ ).

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 13 Behandlungszyklen mit der Dosierung von 1,75 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 3-17 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 nicht-medikamentösen 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 3-17: 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  Mit 16% MwSt. AVP: 5.353,68 €  Mit 19% MwSt. AVP: 5.492,14 €	5.041,53 €   5.179,99 €
	Reblozyl®, 25 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 DSF, PZN: 16166990  Mit 16% MwSt. AVP: 1.821,85 €  Mit 19% MwSt. AVP: 1.868,97 €	1.716,62 €   1.763,74 €
	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
Nicht zutreffend <sup>(1)</sup>	-	-

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<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>AVP = Apothekenverkaufspreis; DSF = Durchstechflasche; GKV = gesetzliche Krankenversicherung; MwSt. = Mehrwertsteuer; PZN = Pharmazentralnummer</p>		

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

Die Angaben in Tabelle 3-17 stellen die Apothekenverkaufspreise (inkl. 16 % bzw. 19 % Mehrwertsteuer) 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 der 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 Absatz 1 SGB V (aktuell 7 % aufgrund des Patentschutzes für neu zugelassene Anwendungsgebiete),
- Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 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 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 Absatz 1 SGB V (aktuell 7 % aufgrund des Patentschutzes für neu zugelassene Anwendungsgebiete),
- Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 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 3-18: Zusammenfassung der Arzneimittelkosten

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
<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 €	5.041,53 €	17 – 34 DSF	85.706,01 € – 171.412,02 € <sup>(2)</sup>
	<i>Mit 19 % MwSt.</i> AVP: 5.492,14 €	5.179,99 €	17 – 34 DSF	88.059,83 € – 176.119,66 € <sup>(2)</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend <sup>(1)</sup>	-	-	-	-

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
<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 der Dosierung von 0,8 mg/kg und in der oberen Dosierungsspanne maximal 13 Behandlungszyklen mit der Dosierung von 1,75 mg/kg verabreicht werden.</p> <p>AVP = Apothekenverkaufspreis; DSF = Durchstechflasche; MwSt. = Mehrwertsteuer; PZN = Pharmazentralnummer</p>				

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-18 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 3-19 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 3-19: 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 aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	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. EPO = Erythropoetin; GKV = gesetzliche Krankenversicherung; MDS = Myelodysplastische Syndrome				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 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 zVT gezeigt werden. Somit können per Definition keine zusätzlichen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT vorliegen. In der Folge sind für Luspatercept keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 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 3-20: 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 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben entfallen entsprechend der oben genannten Begründung.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (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 3-21: 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 aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	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.			
EPO = Erythropoetin; GKV = gesetzliche Krankenversicherung; MDS = Myelodysplastische Syndrome			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-22: 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 aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Mit 16% MwSt. 85.706,01 € – 171.412,02 €	-	-	85.706,01 € – 171.412,02 € <sup>(2)</sup>
		Mit 19% MwSt. 88.059,83 € – 176.119,66 €	-	-	88.059,83 € – 176.119,66 € <sup>(2)</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Nicht zutreffend <sup>(1)</sup>	-	-	-	-	-

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 €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
<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 der Dosierung von 0,8 mg/kg und in der oberen Dosierungsspanne maximal 13 Behandlungszyklen mit der Dosierung von 1,75 mg/kg verabreicht werden.</p> <p>EPO = Erythropoetin; GKV = gesetzliche Krankenversicherung; MDS = Myelodysplastische Syndrome ; MwSt. = Mehrwertsteuer</p>					

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-22 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 ambulatem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### Versorgungskontext

Luspatercept ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, der zur Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind (Anwendungsgebiet B).

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 Verordnungsdaten 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 Anwendungsgebiets zu erwarten sind.

Bislang standen in Deutschland lediglich Lenalidomid und ESA (Epoetin alfa und Epoetin zeta) zur Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS zur Verfügung. Zwischen Luspatercept und diesen beiden Arzneimitteln bestehen hinsichtlich der zugelassenen Patientenpopulation keine Überschneidungen:

- Lenalidomid ist zugelassen zur Behandlung bei Patienten mit einer isolierten Del(5q)-Anomalie [4]. Gemäß WHO-Klassifikation ist eine MDS mit del(5q) klar von einer MDS mit Ringsideroblasten abzugrenzen (vgl. auch Krankheitsklassifikation auf S. 16).
- Epoetin alfa und Epoetin zeta sind die in Deutschland zugelassenen ESA-Vertreter zur Behandlung von Patienten mit niedrigem EPO-Spiegel (Serum-EPO < 200 U/l) [5, 6]. Patienten, die für ESA in Frage kommen und bisher damit nicht behandelt wurden, sind vom Anwendungsgebiet von Luspatercept explizit ausgenommen. Damit sind ESA für Patienten im Anwendungsgebiet von Luspatercept keine geeignete Therapieoption bzw. keine Therapieoption mehr.

Für alle Patienten, die weder für Lenalidomid noch ESA geeignet sind, stand bislang somit nur eine supportive Therapie mit EK-Transfusionen, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren zur Verfügung. Auch wenn diese supportive Therapie notwendig ist, um die Anämie-Symptomatik zu kontrollieren, stellen die mit der Therapie verbundenen Risiken und Komplikationen eine erhebliche Belastung für die Patienten dar. Darüber hinaus vermag eine EK-Transfusion keine langfristige Regulation des Erythrozyten-Reifungs-Defekts zu bewirken, sodass die Belastung durch schwankende Hb-Spiegel und die damit einhergehende Notwendigkeit erneuter Transfusionen stetig steigt. Ein zufriedenstellender Behandlungserfolg ist im Rahmen der Transfusionstherapie somit nicht zu erreichen.

Aufgrund mangelnder wirksamer Behandlungsoptionen, die insbesondere die Belastung durch die Transfusionstherapie mildern, ist davon auszugehen, dass Luspatercept eine Behandlungslücke in der Therapie der Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS schließen wird. Entsprechend der Angaben zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird die maximale Anzahl an Patienten, die für eine Luspatercept-Behandlung in Frage kommen auf 835 – 1.866 geschätzt (vgl. Abschnitt 3.2.4). Kontraindikationen, Therapieabbrüche oder Patientenpräferenzen können den Anteil an Patienten, die tatsächlich mit Luspatercept behandelt werden, entsprechend schmälern. Genaue quantitative Aussagen zu Versorgungsanteilen sind schwierig, da Luspatercept zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar war.

### **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 MEDALIST waren Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse während der Behandlung mit Luspatercept selten (vgl. Modul 4 B, Abschnitt 4.3.1.3.1.9). Etwa 8 % der Patienten brachen die Luspatercept-Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses vorzeitig ab; im Placebo-Arm lag die Abbruchrate im gleichen Zeitraum bei ca. 5 %.

Ähnliche Ergebnisse zur Therapieabbruchrate konnten auch in BELIEVE, der pivotalen Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Luspatercept bei Patienten mit Anämie aufgrund von Beta-Thalassämie beobachtet werden. In dieser Studie brachen etwa 4 % der Patienten unter Luspatercept und 1 % 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 Behandlung der Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS erfolgt in Abhängigkeit des klinischen Zustands des Patienten, von Begleiterkrankungen und unter Berücksichtigung des Therapiewunschs des Patienten. Derzeitig stellt die Transfusionstherapie mit EK, gegebenenfalls in Kombination mit Eisenchelatoren, die einzige Behandlungsoption für Patienten in der Zielpopulation dar, die regelhaft zum Einsatz kommt. Zwar ermöglicht die Transfusionstherapie eine effektive Kontrolle der Anämie-Symptome, birgt aber gleichzeitig 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 Behandlung der Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten zur Verfügung, wenn eine ESA-Therapie bereits abgeschlossen oder nicht geeignet ist. Luspatercept kann die Transfusionsabhängigkeit und damit auch deren negative Auswirkungen auf die Morbidität und das Wohlbefinden der Patienten vermeiden oder zumindest merklich reduzieren. 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 MDS-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**

Generell ist eine Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS im ambulanten Versorgungsbereich adäquat behandelbar. In einigen Fällen kann eine Verabreichung einer EK-Transfusion auch im stationären Bereich indiziert sein. Nach Angaben des Statistischen Bundesamts wird der vorwiegende Anteil (ca. 80 %) der stationär behandelten MDS-Patienten länger als einen Tag lang hospitalisiert, sodass davon auszugehen ist, dass diese Hospitalisierung *nicht* ausschließlich therapiebedingt, d. h. aufgrund einer Transfusion, erfolgte [7].

Auch die Auswertungen des TM MDS zur Therapiesituation der MDS in Deutschland weisen darauf hin, dass der Großteil der MDS-Patienten in Deutschland im ambulanten Versorgungsbereich (77 %) behandelt werden [8].

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. Da Patienten mit MDS vorwiegend im ambulanten Bereich behandelt werden und nur selten länger als eine Woche stationär aufgenommen werden, ist davon auszugehen, dass Luspatercept vorwiegend im ambulanten Bereich verabreicht wird.

### **Fazit**

Luspatercept ist im Anwendungsgebiet B indiziert für erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind. Die Anzahl der in dieser Indikation betroffenen Patienten in Deutschland wurde in Abschnitt 3.2.4 ermittelt und liegt für die GKV-Population bei 835 – 1.866 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 zugelassene Arzneimittel, das zur Verbesserung der Anämie und somit als Alternative zur Transfusionstherapie bei Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die nicht (mehr) für ESA in Frage kommen, eingesetzt werden kann. 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 in der 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 über [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) und [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) bezogen.

### **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 AMPPreisV berechnet worden. Die AMPPreisV 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 – 3.3.43.3.5 ermittelt.

### **Angaben zu Versorgungsanteilen**

Die Angaben zu Versorgungsanteilen wurden der Produktinformation von Reblozyl<sup>®</sup>, dem Studienbericht der pivotalen Studie MEDALIST 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/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile).
4. Celgene (2007): Revlimid® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Dezember 2019 [Zugriff: 07.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Janssen (2008): Erypo® FS 1000 I.E./0,5 ml/ 2000 I.E./0,5 ml/ 3000 I.E./0,3 ml/ 4000 I.E./0,4 ml/ 10 000 I.E./ml/ 40 000 I.E./ml; Fachinformation. Stand: März 2019 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Pfizer (2007): Retacrit™ Injektionslösung in Fertigspritze; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2019): Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle/Sterbefälle, Fälle je 100.000 Einwohner). Gliederungsmerkmale: Jahre, Wohnsitz, Alter, Geschlecht, Verweildauer, ICD-4-Steller, Art der Standardisierung. [Zugriff: 07.05.2020]. URL: [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de).
8. OncologyInformationService (2019): Therapiemonitor - Analysen über das geplante Anwendungsgebiet (AWG) von Luspatercept bei Myelodysplastischen Syndromen (MDS) auf der Basis von Versorgungsdaten in Deutschland.

### **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®) 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 Dosisgabe 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 mindestens zwei aufeinanderfolgenden Dosen der Anfangsdosis 1,0 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, ist die Dosis auf 1,33 mg/kg zu erhöhen. Bei Patienten, die nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden Dosen von 1,33 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, ist die Dosis auf 1,75 mg/kg zu erhöhen.

Die Dosis sollte nicht häufiger als alle sechs Wochen (zwei Anwendungen) erhöht werden und sollte die maximale Dosis von 1,75 mg/kg einmal alle 3 Wochen nicht übersteigen. Die Dosis sollte nicht unmittelbar nach einer Dosisverzögerung erhöht werden. Bei Patienten mit einem Vordosis-Hb-Spiegel > 9 g/dl, die noch keine Transfusionsunabhängigkeit erreicht haben, ist nach Ermessen des Arztes eventuell eine Dosiserhöhung erforderlich. Das Risiko eines Hb-Anstiegs über den Zielschwellenwert bei gleichzeitiger Transfusion kann nicht ausgeschlossen werden.

Wenn ein Patient kein Ansprechen (z. B. Transfusionsunabhängigkeit) mehr zeigt, 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 3-23 aufgeführt.

Tabelle 3-23: Dosisreduktionen für Luspatercept bei MDS

Aktuelle Dosis Luspatercept	Dosisreduktion Luspatercept
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 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 Dosisgabe 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 (drei Dosen) mit der höchsten Dosis keine Reduktion der Transfusionslast verzeichnen, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen) oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

### *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.

***Erhöhter Blutdruck***

In kontrollierten klinischen Studien bei MDS 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 acht 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 für die Patientengruppe 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 für die Patientengruppe 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 für die Patientengruppe 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 3-24: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Es wurden keine wichtigen Risiken identifiziert, die für die MDS-Population relevant sind.		
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Hämatologische Malignitäten (inkl. AML)	<b>Routine-Risikokommunikation in der Fach- und Gebrauchsinformation:</b> Abschnitte 4.2 und 5.3 der Fachinformation <b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos empfehlen:</b>	Keine. <sup>(1)</sup>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>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>	
<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 Luspatercept durch einen in der Behandlung von hämatologischen Erkrankungen erfahrenen Arzt eingeleitet werden sollte.</p> <p>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.</p> <p>In Abschnitt 4.3 der Fachinformation ist die Kontraindikation während der Schwangerschaft enthalten.</p> <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</p>	<p>Patientenkarte für Patientinnen, die mit Reblozyl® (Luspatercept) behandelt werden</p> <p>Checkliste für die Behandlung mit Reblozyl® (Luspatercept)</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>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 3-24 dargestellten Risikominimierungsmaßnahmen werden in Deutschland umfassend umgesetzt. Die Maßnahmen beinhalten im Einzelnen:

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

Die in Tabelle 3-24 aufgeführten Risiken wurden in der Fachinformation und, wenn zutreffend, in der Gebrauchsinformation beschrieben.

Die Aufnahme der ausgewählten Risiken in den Informations- und Schulungsmaterialien als durchzuführende Risikominimierungsmaßnahme (Tabelle 3-24) 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, 2, 4].

*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. Celgene Europe B.V. (2020): EU-Risk Management Plan (RMP) for Luspatercept (Reblozyl). Version 1.0, 12 May 2020.
4. 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).

### 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 3-25: 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).