

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Luspatercept (Reblozyl®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

### **Modul 3 C**

*Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist*

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

Stand: 23.03.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	69
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	70
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	72
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	76
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	76
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	84
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	84
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	86
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	89
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	89
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	89
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	90
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	92

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Einfluss des Genotyps auf den Phänotyp der Beta-Thalassämie .....	16
Tabelle 3-2: Ein-Jahres-Prävalenz erwachsener Patient:innen mit Beta-Thalassämie in Deutschland im Jahr 2020 .....	32
Tabelle 3-3: Inzidenz erwachsener Patient:innen mit Beta-Thalassämie in Deutschland im Jahr 2020 .....	33
Tabelle 3-4: Hochrechnung der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz erwachsener Patient:innen mit Beta-Thalassämie in Deutschland im Jahr 2020.....	34
Tabelle 3-5: Vorausberechnung der Inzidenz und Prävalenz von Beta-Thalassämie in Deutschland.....	35
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	36
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	51
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
Tabelle 3-12: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	64
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	65
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in) .....	66
Tabelle 3-16: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Anwendung .....	67
Tabelle 3-17: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Patient pro Jahr.....	68
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	69
Tabelle 3-19: Erhöhung auf die nächste Dosisstufe bei Beta-Thalassämie .....	77
Tabelle 3-20: Dosisreduktionen für Luspatercept bei Beta-Thalassämie .....	77
Tabelle 3-21: Anweisungen für Dosisänderungen .....	78

Tabelle 3-22: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR..... 87

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 90

Tabelle 3-24: Zwingend erforderliche ärztliche Leistungen gemäß aktuell gültiger Fachinformation und zugehörige Gebührenordnungspositionen gemäß des EBM ..... 91

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Aufteilung der hämolytischen Anämien nach ICD-10 .....	12
Abbildung 3-2: Therapiealgorithmus bei Beta-Thalassämie .....	23
Abbildung 3-3: Herleitung der Zielpopulation (erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist) .....	37

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
BMS	Bristol Myers Squibb
Hb	Hämoglobin
HbF	fetales Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMH	extramedullärer Hämatopoese (EMH),
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EPO	Erythropoetin
ERA	Erythrozyten-Reifungs-Aktivator
EU	Europäische Union
FACT-An	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10</i>
IU	<i>International Unit</i>
NTDT	<i>Non-transfusion-dependent beta-thalassemia</i>
PGI-C	<i>Patient Global Impression of Change</i>
SF-36	<i>Short Form (36) Health Survey</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
TACO	<i>Transfusion-associated circulatory overload</i>
TDT	<i>Transfusion-dependent beta-thalassemia</i>
TRALI	<i>Transfusion-related acute lung injury</i>
VerfO	Verfahrensordnung
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.*

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die Anwendung von Luspatercept (Reblozyl®) bei Erwachsenen mit Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, lautet wie folgt:

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

### 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).*

Luspatercept wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist [1].<sup>1</sup> 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 29. Juli 2014 durch die europäische Kommission zugesprochen und am 31.01.2023 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) bestätigt [2, 3].

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 11.11.2021 stattgefunden (Beratungsanforderung 2021-B-292) [4].

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt [4]:

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

Die Bestimmung der zVT durch den G-BA erfolgte anhand der Kriterien gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA und entspricht dem aktuellen medizinischen Erkenntnisstand [5-7].

Bristol Myers Squibb (BMS) stimmt mit der Festlegung des G-BA für die zVT überein und setzt diese im vorliegenden Dossier um.

*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*

---

<sup>1</sup> Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet der nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie. Der vollständige Wortlaut dieses Anwendungsgebietes lautet: „Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1).“

*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 Fachinformation zu Reblozyl® mit Stand Februar 2023 entnommen. Die Informationen zur Festlegung der zVT entstammen der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch.

### **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. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2020): Reblozyl® 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 14.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. 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 beta thalassaemia intermedia and major. [Zugriff: 01.03.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/14/1300-public-summary-opinion-orphan-designation-recombinant-fusion-protein-consisting-modified-form\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/14/1300-public-summary-opinion-orphan-designation-recombinant-fusion-protein-consisting-modified-form_en.pdf).
3. European Medicines Agency (EMA) (2023): Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for type II variation application - Reblozyl (luspatercept) - Treatment of beta-thalassaemia intermedia and major EU/3/14/1300. [Zugriff: 21.03.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/reblozyl-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/reblozyl-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-292 - Luspatercept zur Behandlung nicht transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Beta-Thalassämie.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie eV. (DGHO) (2022): Beta Thalassämie. [Zugriff: 01.03.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@guideline/html/index.html>.

6. Taher A, Musallam K, Cappellini MD (2017): Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT). 2nd Edition. [Zugriff: 01.03.2023]. URL: <https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-clinical-management-of-non-transfusion-dependent-thalassaemias-updated-version/>.
7. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (2023): Leitlinie AWMF 025/017 Thalassämien. [Zugriff: 01.03.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-017l\\_S1\\_Thalassaemien\\_2023-02\\_1.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-017l_S1_Thalassaemien_2023-02_1.pdf).

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

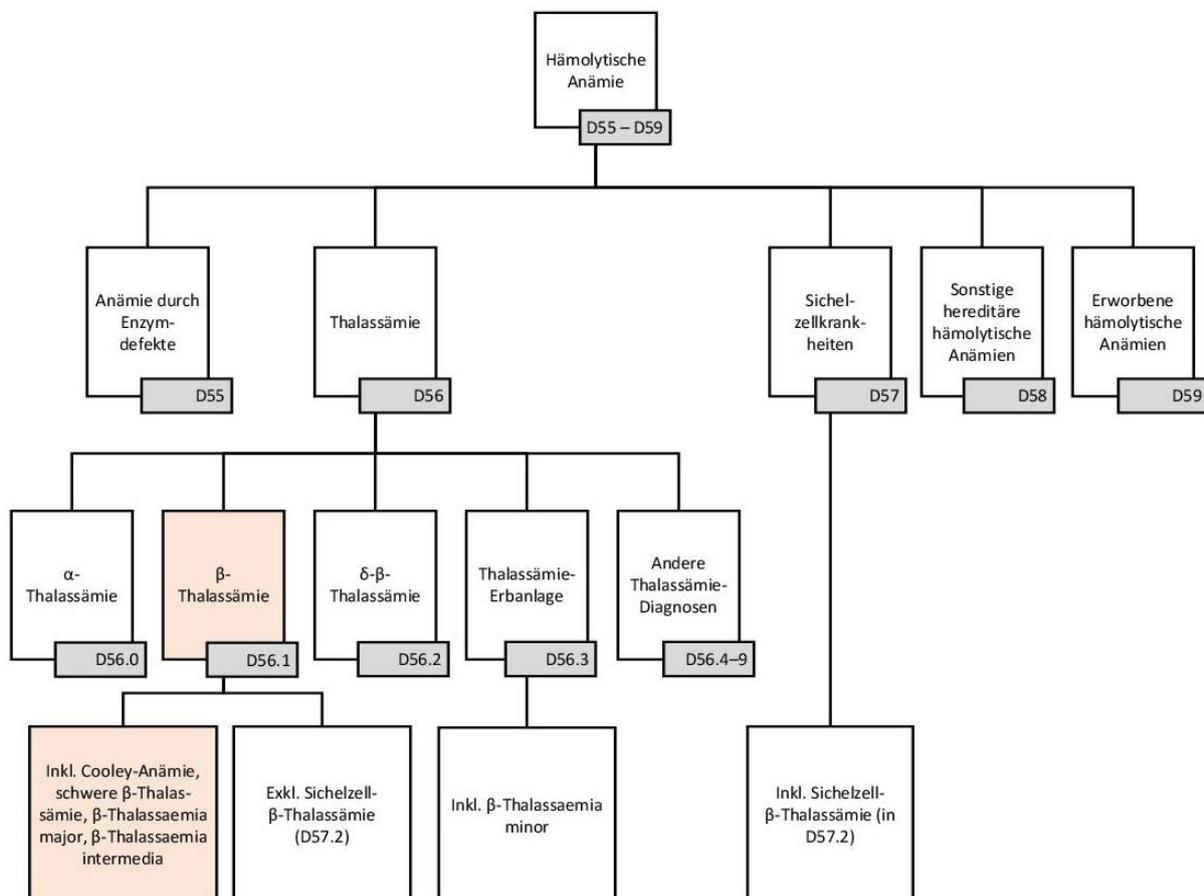
#### **Definition**

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

Die Anämie steht im Zentrum diverser klinischer Folgekomplikationen, beispielsweise einer überschießenden Hämatopoese mit Markraumerweiterung, extramedullärer Blutbildung, Organomegalie, einem gestörten Eisenstoffwechsel sowie körperlicher und kognitiver Entwicklungsstörungen. Je nach Ausprägung der Anämie und der klinischen Symptomatik ist eine Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) notwendig. Hierbei kann zwischen einer regelmäßigen und unregelmäßigen Notwendigkeit zur Transfusionstherapie (transfusionsabhängige vs. nicht-transfusionsabhängige Beta-Thalassämie) unterschieden werden [1-5].

Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf die Anämie bei nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie (*non-transfusion-dependent beta-thalassemia* – NTDT) bei Erwachsenen und schließt somit Patient:innen ein, die nicht auf lebenslange regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen sind, sondern unregelmäßige oder, in bestimmten Lebensphasen oder klinischen Situationen, gehäuft EK-Transfusionen in einem begrenztem Zeitraum erhalten [4-6].

Zur Einordnung der Beta-Thalassämie unter den hämolytischen Anämien zeigt die Abbildung 3-1 die Aufteilung nach der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* Version 10 (ICD-10). Für die Bewertung im Anwendungsgebiet relevante Indikationen/Diagnosen sind in oranger Farbe hinterlegt. Diese umfassen moderate Formen der Beta-Thalassämie (z. B. *Beta-Thalassaemia intermedia*), die in der klinischen Praxis eine unregelmäßige, bedarfsgerechte Behandlung erfordern (d. h. NTDT). Vom vorliegenden und bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet nicht umfasst sind klinisch schwere Formen der Beta-Thalassämie, bei denen eine regelmäßige und lebenslange Behandlung mit EK-Transfusionen lebensnotwendig ist (d. h. transfusionsabhängige Beta-Thalassämie; *transfusion-dependent beta-thalassemia* – TDT) sowie andere Thalassämien oder Hämoglobinopathien.



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

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

## Pathogenese der Beta-Thalassämie

### *Ineffektive Erythropoese in Folge eines Defekts in der Hämoglobinsynthese*

Die beschriebene Mutation im Beta-Globin-Gen und die daraus resultierende reduzierte oder fehlende Beta-Globin-Synthese hat Störungen in der Bildung von Hämoglobin zur Folge [4, 7]. Hämoglobin ist ein wichtiger Bestandteil von roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und für den Sauerstofftransport aus der Lunge in die verschiedenen Organe verantwortlich. Bei Erwachsenen sind 97 – 98 % des Hämoglobins aus je zwei Alpha- und Beta-Globin-Ketten zusammengesetzt (HbA;  $\alpha_2\beta_2$ ). Die Produktion von Hämoglobin erfolgt während der späten Phase der Erythropoese. Für die physiologisch korrekte Funktion des Hämoglobins und zur Verhinderung überschüssiger, freier Globinketten ist hierbei die strikte Einhaltung eines Gleichgewichts zwischen der Alpha- und Beta-Globin-Synthese von entscheidender Bedeutung [4, 8].

Bei Patient:innen mit Beta-Thalassämie kommt es durch die gestörte Produktion von Beta-Globin zu einem Ungleichgewicht der Globinketten und einem Überschuss an Alpha-Globin [4, 7, 8]. Der unmittelbare Effekt des Ungleichgewichts in der Globinkettensynthese ist einerseits eine verminderte Produktion von HbA. Andererseits kommt es zur Ablagerung der überschüssigen Alpha-Globin-Ketten als sogenannte Hämichrome in den erythroiden Vorläuferzellen, welche wiederum zur Schädigung der heranreifenden erythroiden Zellen bis hin zum vorzeitigen Zelltod führt [7, 9, 10]. In letzter Konsequenz kommt es je nach Einschränkungsgang der Beta-Globin-Synthese zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Störung in der Bildung neuer Erythrozyten. Der Grunderkrankung der Beta-Thalassämie liegt eine **ineffektive Erythropoese** infolge eines **Erythrozyten-Reifungs-Defekts** zugrunde. Verschärft wird der Erythrozyten-Reifungs-Defekt durch die gleichzeitige aberrante Überexpression von bestimmten Liganden der *Transforming-Growth-Factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ )-Superfamilie, die die späte Phase der Erythropoese (Ausreifungsphase) über den Smad2/3-Signalweg inhibieren [11, 12]. Je nach Schweregrad der ineffektiven Erythropoese entwickeln betroffene Patient:innen eine unterschiedlich stark ausgeprägte chronische Anämie. Bei einer Anämie ist die Anzahl der Erythrozyten und/oder deren Sauerstoff-transportierende Funktion vermindert [13]. Das Ausmaß der Anämie lässt sich anhand des Laborparameters Hämoglobin beurteilen. Je niedriger der Hb-Wert, desto stärker sind die Symptome einer Anämie und desto schlechter ist die Lebensqualität der Patient:innen [14].

### Ursachen und Risikofaktoren der Beta-Thalassämie

Die Ursache der Erkrankung liegt in vererbten Mutationen des Beta-Globin-Genes auf Chromosom 11 [1, 7]. In Abhängigkeit der genetischen Varianten lassen sich unterschiedliche Genotypen und damit einhergehend auch unterschiedliche Phänotypen definieren.

Insgesamt wurden bisher mehr als 260 verschiedene genetische Varianten des Beta-Globin-Genes identifiziert, bei der Mehrzahl dieser Varianten handelt es sich um Punktmutationen [7, 15]. Man unterscheidet bei den zu einer Beta-Thalassämie führenden Mutationen  $\beta^{++}$ - (Restaktivität Beta-Globin-Gen  $\geq 10\%$ ),  $\beta^+$ - (Restaktivität Beta-Globin-Gen  $< 10\%$ , bei häufigen  $\beta^+$ -Mutationen  $< 5\%$ ) und  $\beta^0$ -Mutationen (inaktives Beta-Globin-Gen). Die Vererbung der

Beta-Thalassämie-Mutationen erfolgt in aller Regel autosomal-rezessiv; dominante Mutationen des Beta-Globin-Gens sind äußerst selten [10, 15].

Gleichzeitig können weitere Mutationen auftreten, die das Krankheitsbild einer Beta-Thalassämie verändern können. Dazu zählt z. B. das Hämoglobin E (HbE), das simultane Auftreten von Deletionen oder Mutationen sowie Duplikation eines oder mehrerer Alpha Globin-Gene zusammen mit Mutationen des Beta Globin-Gens, welche den Beta-Thalassämie-Phänotyp abmildern oder verstärken, sowie die erhöhte gamma-Globin (HbF) Produktion [1, 2, 4, 7, 16]. Bei Patient:innen mit HbE führt eine Punktmutation in Codon 26 des Beta-Globin-Gens durch alternatives Spleißen<sup>2</sup> zur Bildung einer instabilen strukturellen Variante des Beta-Globins und einer insgesamt reduzierten Hämoglobinsynthese [1, 4]. Das Auftreten entsprechender Mischformen (Beta-Thalassämie-Mutationen mit strukturellen Beta-Globin-Varianten) kann zu einer noch gravierenderen Ausprägung der Erkrankung führen [1, 2, 4, 16]. Darüber hinaus gibt es noch weitere, zum Teil noch unbekannte, genetische Modifikatoren der Krankheitsschwere.

### **Klassifikation der Beta-Thalassämie**

Bezüglich des Erbstatus unterscheidet man im Rahmen der Beta-Thalassämie zwischen heterozygoten, homozygoten und gemischt-heterozygoten Patient:innen (siehe Tabelle 3-1). Unter Gemischt-Heterozygotie (mitunter auch als Compound-Heterozygotie bezeichnet) versteht man im Allgemeinen, dass Individuen auf jedem Allel eine unterschiedliche Mutationsform tragen. In Abhängigkeit vom Genotyp und der Restaktivität der Beta-Globin-Genexpression können sich drei klinische Erscheinungsformen (Phänotypen) manifestieren: *Beta-Thalassaemia major* (Cooley-Anämie), *Beta-Thalassaemia intermedia* und *Beta-Thalassaemia minor* [1, 2, 4, 16]. Außerdem erfolgt eine klinische Einteilung der Beta-Thalassämie nach Transfusionsbedarf (TDT vs. NTDT) [1, 4]. Die Verlaufsformen der Beta-Thalassämie werden im Folgenden näher erläutert; ein Überblick der den phänotypischen Erscheinungsformen zugrundeliegenden Genotypen ist in Tabelle 3-1 dargestellt.

---

<sup>2</sup> Alternatives Spleißen beschreibt den Vorgang der Produktion unterschiedlicher mRNA-Moleküle und damit unterschiedlicher Proteine aus der gleichen DNA-Sequenz eines Gens.

### ***Verlaufsformen der Beta-Thalassämie***

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

Eine *Beta-Thalassaemia major* ( $\beta^0 / \beta^0$ ), die schwerste Form der Beta-Thalassämie, kann sich entweder durch homozygote oder gemischt-heterozygote Formen ausbilden [1]. Erste Symptome wie Blässe, Gelbsucht, Entwicklungsstörungen und Hepatosplenomegalie treten meist vor dem zweiten Lebensjahr auf [1, 9, 10]. Werden Patient:innen mit *Beta-Thalassaemia major* nicht oder nicht ausreichend behandelt, kommt es zu schwerwiegenden Folgekomplikationen, wie häufigen Infektionen, Wachstums- und Entwicklungsverzögerungen, Skelettveränderungen, die sich z. B. in der charakteristischen *Facies thalassaemica* (hohe Stirn, Verbreiterung der Diploe, Oberkiefer und Jochbein hervorstehend) zeigen, bis hin zum Tod in der frühen Kindheit [1, 2]. Patient:innen mit *Beta-Thalassaemia major* sind ein Leben lang auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen, die unweigerlich mit einer Eisenchelattherapie verbunden ist.

#### *Beta-Thalassaemia intermedia*

Eine *Beta-Thalassaemia intermedia* kann sich durch moderate homozygote oder gemischt-heterozygote beta-thalassämische Mutationen einschließlich der Hb-Strukturvariante HbE, ggf. unter Einfluss zusätzlicher genetischer Faktoren, die zu einer Abmilderung oder Verstärkung der für die Beta-Thalassämie typischen Symptome führen, ausbilden. Daher umfasst die *Beta-Thalassaemia intermedia* ein vergleichsweise breites Spektrum möglicher Krankheitsverläufe, deren Schweregrad vom funktionellen Ausmaß der zugrundeliegenden Mutation sowie ggf. weiterer modifizierender Faktoren abhängt [1].

Patient:innen mit einer *Beta-Thalassaemia intermedia* können demnach entweder bereits im Kindesalter starke Symptome entwickeln oder erst zu einem späteren Zeitpunkt therapiepflichtig werden. Daher setzt sich dieses heterogene Kollektiv sowohl aus Patient:innen mit einer TDT als auch einer NTDT zusammen.

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

Heterozygote Merkmalsträger mit noch funktionalen Beta-Globin Genen haben i. d. R. eine *Beta-Thalassaemia minor*, d.h. die mildeste Ausprägung der Beta-Thalassämie bei der ein intaktes Beta-Globin-Gen vorliegt ( $\beta / \beta^+$ ,  $\beta / \beta^0$ ). Patient:innen mit *Beta-Thalassaemia minor* sind in aller Regel klinisch unauffällig [1, 2]. Mitunter können Symptome einer leichten Anämie auftreten, häufig liegen dann jedoch zusätzliche Ursachen wie z. B. ein Eisenmangel vor [1, 2]. Außerdem kann es durch verschiedene genetische Modifikatoren zu einer Änderung der Krankheitsschwere kommen [4].

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

Genotyp*	Erbstatus	Diagnose / Erscheinungsform	Leitsymptome
$\beta / \beta$	Normales Beta-Globin	Normalbefund	keine
$\beta / \beta^+$ $\beta / \beta^0$	Heterozygote $\beta^+$ -Thalassämie oder heterozygote $\beta^0$ -Thalassämie (Trägerstatus)	<i>Beta-Thalassaemia minor</i>	Milde, i. d. R. asymptomatische Anämie
$\beta^+ / \beta^+$	Homozygote $\beta^+$ -Thalassämie oder compound-heterozygote $\beta^+$ -Thalassämie	Moderate <i>Beta-Thalassaemia intermedia</i>	<b>Moderate Form der Thalassämie mit variablem Transfusionsbedarf</b>
$\beta^+ / \beta^0$	Compound-heterozygote $\beta^+ / \beta^0$ -Thalassämie	Schwere <i>Beta-Thalassaemia intermedia</i>	Schwere Form der Thalassämie mit regelmäßigem Transfusionsbedarf
$\beta^0 / \beta^0$	Homozygote $\beta^0$ -Thalassämie oder compound-heterozygote $\beta^0$ -Thalassämie	<i>Beta-Thalassaemia major</i>	Schwerste Form der Thalassämie mit regelmäßigem Transfusionsbedarf

**fett** = moderate Formen der Beta-Thalassämie, die vom vorliegenden Anwendungsgebiet von Luspatercept prinzipiell umfasst sind

\*Insgesamt treten verschiedene genetische Faktoren auf, wie z. B. die Duplikation des Alpha-Gens, erhöhte gamma-Globin (HbF) Produktion oder die Strukturvariante HbE sowie zum Teil noch unbekannte Faktoren, welche die Krankheitsschwere der Beta-Thalassämie beeinflussen

DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie; GPOH: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Quelle: Modifiziert nach DGHO (2022) [1]

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

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

#### *Transfusionsabhängige Beta-Thalassämie (TDT)*

Unter TDT versteht man in diesem Zusammenhang Patient:innen, die regelmäßig und lebenslang auf Transfusionen mit EK angewiesen sind. Ohne adäquate Transfusionstherapie würden die betroffenen Patient:innen bereits im Kindesalter infolge der ineffektiven Erythropoese und den damit verbundenen multiplen Organschäden versterben (siehe Pathogenese der Beta-Thalassämie Seite 13).

Durch die Transfusionstherapie wird eine weitestgehend normale Entwicklung im Kindesalter ermöglicht und die Erkrankung in einen chronischen Zustand überführt [17]. Die regelmäßige Transfusionstherapie birgt jedoch das Risiko teils schwerwiegender akuter und langfristiger Folgekomplikationen. Zu den möglichen klinischen Komplikationen zählen beispielsweise schwere allergische und hämolytische Reaktionen und verzögert einsetzende Alloimmunität, oft in Kombination mit einer Autoimmunhämolyse, sowie eine ausgeprägte und behandlungsbedürftige Eisenüberladung (sekundäre Hämochromatose) [1, 14, 18, 19]. Die Transfusions-

therapie ist somit an erhebliche psychosoziale und zeitliche Belastungen für Patient:innen gebunden und darüber hinaus mit einer zusätzlichen medikamentösen Eisenchelattherapie zur Prävention der transfusionsbedingten Eisenüberladung verbunden [2, 3]. Die mittlere Lebenserwartung wird bei bestmöglicher supportiver Therapie auf 50 – 60 Jahre geschätzt [16]. Zu den transfusionsabhängigen Formen zählen hierbei die *Beta-Thalassaemia major* sowie schwerere Ausprägungen der *Beta-Thalassaemia intermedia* [1, 2, 4, 17].

Luspatercept ist sowohl für die Behandlung von TDT-Patient:innen als auch NTDT-Patient:innen zugelassen. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf NTDT-Patient:innen (siehe nächster Abschnitt).

#### *Nicht-transfusionsabhängige Beta-Thalassämie (NTDT)*

Die NTDT ist gekennzeichnet durch eine Anämie unterschiedlichen Schweregrads, bei der jedoch regelmäßige EK-Transfusionen über längere Zeiträume nicht indiziert sind [1, 4, 6, 16]. Zu dieser klinischen Klassifikation zählen Patient:innen, die eine moderate *Beta-Thalassaemia intermedia* aufweisen. Die betroffenen Patient:innen erhalten – falls indiziert – nur vereinzelt oder in unregelmäßigen Abständen EK-Transfusionen. Der Bedarf an EK-Transfusionen kann auch während bestimmter Lebensphasen (z. B. Schwangerschaft), aufgrund von speziellen klinischen Situationen (Infektionen oder Operationen) oder anderen Ursachen, welche die Lebensqualität der Patient:innen einschränken, vorübergehend zunehmen [1, 4-6].

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

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst Erwachsene mit Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (NTDT) verbunden ist. Entsprechend liegt der Fokus in diesem Abschnitt auf dem klinischen Bild und dem natürlichen Verlauf der NTDT.

#### ***Anämie als Folge einer ineffektiven Erythropoese bei nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie***

Patient:innen mit NTDT sind durch eine ineffektive Erythropoese gekennzeichnet, die sich in niedrigen Hb-Werten und der damit verbundenen, direkt spürbaren Anämie widerspiegelt. Bei der Anämie aufgrund von Beta-Thalassämie ist die Anzahl der Erythrozyten und/oder deren Sauerstoff-transportierende Funktion vermindert [13]. Der resultierenden Mangelversorgung mit Sauerstoff begegnet der Organismus mit einer erhöhten Produktion von Erythropoetin (EPO), mit dem Ziel, die Erythrozytenzahl im Körper zu steigern. EPO stimuliert die Proliferation von erythroiden Vorläuferzellen in der frühen Phase der Erythropoese (Proliferationsphase), nicht jedoch die Ausdifferenzierung zu reifen, funktionstüchtigen Erythrozyten, sodass der Erythrozyten-Reifungs-Defekt durch die vermehrte Produktion von EPO nicht überwunden werden kann [20, 21]. In Folge kommt es zu einer zunehmenden Ansammlung erythroider Vorläuferzellen im Knochenmark (erythroide Hyperplasie) und dadurch zur Ausdehnung des Knochenmarkraums und Ausweitung sowie Steigerung der extramedullären Hämatopoese, d. h. der Produktion von Erythrozyten außerhalb des Knochenmarks (u. a. in Milz und Leber) (siehe Abbildung 3-2) [3, 7, 9, 22]. Eine Organomegalie sowie die Entstehung sogenannter Pseudotumore extramedullärer Blutbildung (= extramedulläre Blutbildungsherde) sind meist

die Folge. Die Gefahr einer extramedullären Blutbildung und die einhergehende Organomegalie ist bei Patient:innen mit NTDT besonders stark, da diese Patient:innen oft weniger häufig klinisch überwacht werden und eben nicht wie die TDT-Patient:innen einer regelmäßigen Transfusionstherapie zur Unterdrückung der patienteneigenen Erythropoese unterzogen werden [23, 24].

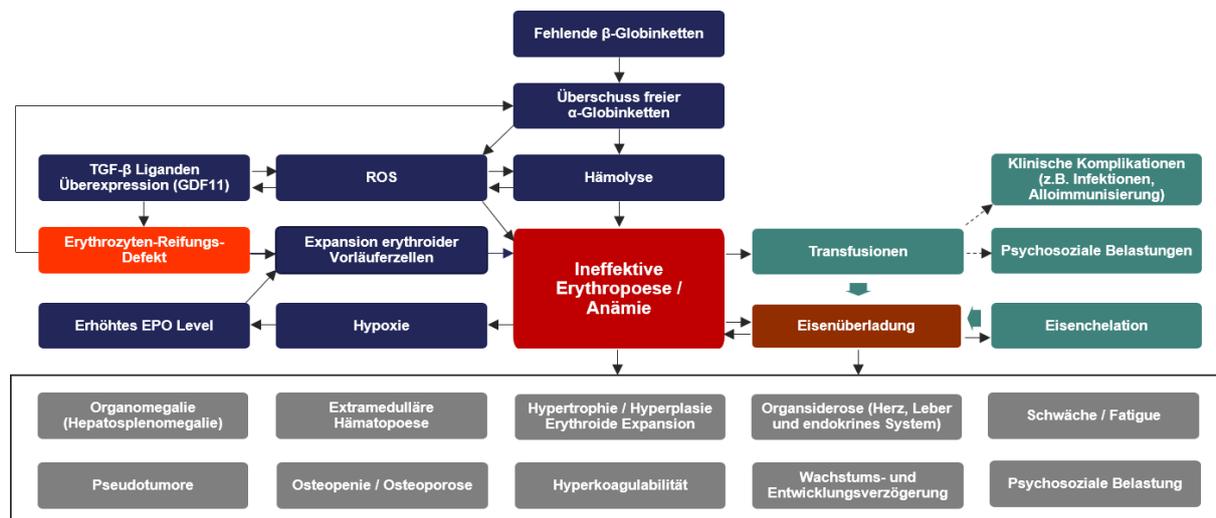


Abbildung 3-2: Pathophysiologische, symptomatische und therapieassoziierte Zusammenhänge bei Beta-Thalassämie

Das Spektrum und die Schwere klinischer Komplikationen, die hauptsächlich durch die Anämie als Folge der ineffektiven Erythropoese bestimmt werden, variiert stark in der Gruppe der NTDT-Patient:innen. Insgesamt kann sich bei der NTDT, genau wie bei der TDT, in Folge der chronischen Anämie mit schlechter Sauerstoffversorgung des Gewebes eine komplexe Erkrankung entwickeln und zu einer Vielzahl spürbarer Symptome führen. Neben den direkten Symptomen der chronischen Anämie bei Patient:innen mit Beta-Thalassämie, wie Leistungsschwäche, Fatigue, Kurzatmigkeit, Tachykardie, Palpitation (Herzklopfen), Taubheit und Kribbeln in den Extremitäten ergeben sich auch langfristige Komplikationen aus der Anämie, wie z. B. stille Ischämien, Herzvergrößerung, Herzinsuffizienz und evtl. Organschäden. Weitere Folgen von Hämolyse und prothrombogenen Erythrozyten sind Thrombosen, Ischämien und eine pulmonale Hypertension [23-25]. Bei Patient:innen mit NTDT werden diese Symptome häufiger beobachtet als bei TDT-Patient:innen [4, 26]. Der angeborene, chronische Beta-Globin-Mangel und weitere Faktoren, wie z. B. eine Überexpression von TGF- $\beta$ -Liganden, bestimmen den Schweregrad der ineffektiven Erythropoese infolge des Erythrozyten-Reifungs-Defekts und damit den Schweregrad der chronischen Anämie (siehe Abbildung 3-2).

Für NTDT-Patient:innen gibt es, abgesehen von bestimmten Lebensumständen wie z. B. Infektionen, Operationen oder Schwangerschaften, keine definierten, spezifischen Parameter

(z. B. ein nicht zu unterschreitender Hb-Wert o. ä.), um die Indikation für einzelne EK-Transfusionen zu stellen, abgesehen von allgemeinen Empfehlungen zur EK-Transfusion bei Anämien wie denen, die z. B. in den Hämotherapie-Richtlinien der BÄK enthalten sind [7]. Dementsprechend spüren NTDT-Patient:innen die mit der Anämie einhergehenden Symptome permanent, erhalten Transfusionen jedoch häufig erst dann, wenn sie bereits stark symptomatisch sind [4]. Insbesondere Müdigkeit, Schwäche und Belastungsintoleranzen infolge der chronischen Anämie sind Symptome mit denen NTDT-Patient:innen leben müssen und die ihre Lebensqualität langfristig negativ beeinflussen können [27]. Im Verlauf der Beta-Thalassämie Erkrankung können die Symptome und Folgekomplikationen von NTDT-Patient:innen stark zunehmen, sodass die Therapie mit EK-Transfusionen notwendig wird. Dadurch können NTDT-Patient:innen im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung auch zu TDT-Patient:innen werden [4].

Die Anämie ist das Kernmerkmal der Beta-Thalassämie und charakterisiert Patient:innen im Anwendungsgebiet von Luspatercept, einschließlich der hier relevanten NTDT. Die Anämie steht im Zentrum diverser klinischer Folgekomplikationen und der Entstehung einer Multiorgankrankheit. Aufgrund der genetischen Ursache begleitet die Erkrankung betroffene Patient:innen ihr Leben lang [1, 2, 4].

#### ***Knochen- und Organschäden infolge einer ineffektiven Erythropoese***

Weitere Folgen der ineffektiven Erythropoese und der dadurch bedingten Knochenmarksexpansion sind außerdem Skelettveränderungen, Osteopenie/Osteoporose und Knochenschmerzen [28]. Zusätzliche Faktoren, die sich negativ auf die Knochen auswirken, sind Änderungen im Calcium-Phosphat-Haushalt (z. B. Vitamin-D-Mangel) und Hormonhaushalt (z. B. die reduzierte Produktion von Sexualhormonen bei Hypogonadismus und Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz), Siderose-bedingte Schädigung der Osteoblasten, aber auch mögliche Nebenwirkungen einer dauerhaften Eisenchelatherapie [1, 4].

#### ***Eisenüberladung infolge einer ineffektiven Erythropoese***

Die ineffektive Erythropoese ist des Weiteren mit einer erhöhten Eisenaufnahme und somit der Entstehung einer Eisenüberladung verbunden. Als Folge der chronischen Anämie und der ineffektiven Erythropoese ist die Produktion von Heparin vermindert, einem Hormon, das die Aufnahme von Eisen im Dünndarm reguliert [4, 7, 22]. Die verminderte Heparin-Produktion hat zur Folge, dass die Eisenaufnahme im Dünndarm nur unzureichend inhibiert wird. Das auf diese Weise zusätzlich aufgenommene Eisen kann durch die ineffektive Hämatopoese nicht ausreichend verwertet werden und sammelt sich im Körper an (primäre Hämosiderose). In Folge kommt es zu einer verstärkten Ablagerung von Eisen in einzelnen Organen, welche in hohen Konzentrationen organotoxisch wirkt. Eine Eisenüberladung kann zu schweren Erkrankungen der Leber (beispielsweise Fibrosen und Entartungen), zu Schädigung der Knochen, zur Störung des Hormonsystems sowie zur Herzinsuffizienz führen. Dieser Effekt kann durch die Aufnahme weiteren Eisens bei der Gabe von EK-Transfusionen verstärkt werden (sekundäre Hämosiderose) [4]. Gleichzeitig verstärkt die Eisenüberladung wiederum die ineffektive Erythropoese und verschärft somit die Anämie [7, 23].

### Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Fachinformation von Reblozyl® lautet das für das vorliegende Dossier relevante Anwendungsgebiet von Luspatercept folgendermaßen: „Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1).“ [29] Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet der nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (NTDT).

Gemäß Anwendungsgebiet besteht die Zielpopulation von Luspatercept somit grundsätzlich aus erwachsenen Patient:innen, die an einer Anämie aufgrund einer Beta-Thalassämie leiden.

Die Patient:innen in der für das vorliegende Dossier relevanten Zielpopulation, d. h. NTDT-Patient:innen, sind des Weiteren nicht auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen, sondern benötigen EK-Transfusionen unregelmäßig oder in besonderen Lebensphasen oder klinischen Situationen. Hierunter fallen insbesondere Patient:innen mit moderater *Beta-Thalassaemia intermedia*.

Nicht in der Zielpopulation enthalten sind TDT-Patient:innen, die auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen sind (z. B. Patient:innen mit *Beta-Thalassaemia major* oder mit schweren Formen der *Beta-Thalassaemia intermedia*).

#### 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 primäre Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet von Luspatercept in der Beta-Thalassämie ist die Verminderung der Anämie-assoziierten Morbidität, die Verbesserung der Langzeitkontrolle der Erkrankung und der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität und der Autonomie der Patient:innen.

Derzeit gibt es nur wenige Therapieoptionen für die Behandlung von Patient:innen mit Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist. Für Patient:innen im Anwendungsgebiet von Luspatercept stehen lediglich supportive Therapien, d. h. die unregelmäßige Transfusionstherapie mit EK, ggf. in Kombination mit oder eine alleinige Therapie mit Eisenchelatoren, zur Verfügung.

Aktuelle Leitlinien führten die Behandlung von NTDT-Patient:innen mit Luspatercept als perspektivisch einsetzbare Option bereits vor der Zulassung von Reblozyl® im neuen Anwendungsgebiet der nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie auf [1]. Dies unterstreicht den hohen therapeutischen Bedarf für ein Arzneimittel in der vorliegenden Indikation.

Im Folgenden werden die Krankheitslast sowie mögliche Therapieoptionen und der daraus resultierende ungedeckte therapeutische Bedarf für die Anwendung von Luspatercept im vorliegenden Anwendungsgebiet näher erläutert.

## **Hohe Krankheitslast und verringerte Lebensqualität bei Patient:innen mit NTDT**

### ***Hohe Krankheitslast***

Die Beta-Thalassämie ist eine erblich bedingte, hämatologische Erkrankung. Aufgrund vererbter Mutationen im Beta-Globin-Gen kommt es bei der Beta-Thalassämie zu einer reduzierten oder fehlenden Beta-Globin-Synthese. Dies führt in der Folge zu einer ineffektiven Erythropoese, die bei Patient:innen mit NTDT mit klinischer Morbidität, Eisenüberladung und vielfältigen Organschäden verbunden ist. Infolge der ineffektiven Erythropoese und Anämie kommt es zu verschiedenen Folgekomplikationen, wie der überschießenden Hämatopoese mit Knochenmarkraumerweiterung bzw. Organomegalien, Pseudotumoren durch extramedulläre Blutbildung, Gallensteine, Osteoporose, Beinulzera, peripherer Hämolyse, Hyperkoagulabilität (mit dem Folgerisiko thrombotischer Ereignisse) und pulmonaler Hypertension [23, 24, 30]. Zudem entwickeln Patient:innen mit einer NTDT aufgrund der ineffektiven Erythropoese und der damit verbundenen gesteigerten intestinalen Eisenresorption im Krankheitsverlauf auch eine zunehmend therapiepflichtige Eisenüberladung, die durch eine unregelmäßige Therapie mit EK-Transfusionen weiter verstärkt werden kann. In der Folge ist eine Eiseneleminations-therapie (= Chelattherapie) erforderlich, die die Patient:innen aufgrund der notwendigen Adhärenz je nach eingesetztem Medikament bereits in ihrer Durchführung erheblich belasten kann, aber auch mit dem Risiko von Nebenwirkungen der Chelatbildner assoziiert ist und die Notwendigkeit zusätzlicher Verlaufsuntersuchungen zu deren Detektion oder Ausschluss begründet.

Ohne effektive Behandlung schreitet die Erkrankung mit zunehmendem Alter voran. Hierdurch steigt das Risiko für das Auftreten und die Anzahl der genannten Folgekomplikationen. Das Fortschreiten hin zu einer TDT ist ebenfalls möglich. Damit steigt unvermeidbar das Risiko einer erhöhten Krankheitslast für Patient:innen (siehe Abschnitt 3.2.1). Die genannten Folgekomplikationen treten entsprechend des natürlichen Verlaufs der Erkrankung sowohl bei TDT- als auch bei NTDT-Patient:innen auf. Allerdings treten Folgekomplikationen, bedingt durch die Grunderkrankung, häufiger und mitunter schwerwiegender bei NTDT-Patient:innen auf, da diese im Gegensatz zu den TDT-Patient:innen keine kontinuierliche Transfusions-therapie zur Unterdrückung der eigenen ineffektiven Erythropoese erhalten [4, 7, 23, 24]. Unbehandelte NTDT-Patient:innen, die solche typischen Komplikationen entwickeln, haben eine schlechtere Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens, als NTDT-Patient:innen, die im Verlauf ihrer Erkrankung einer regelmäßigen Transfusionstherapie zugeführt wurden [31].

Für eine medikamentöse Therapie der NTDT ist es daher wichtig, die Behandlung möglichst vor dem Auftreten, auf jeden Fall aber vor dem Voranschreiten etwaiger beginnender Folgekomplikationen zu beginnen.

Studien zu umfangreichen retrospektiv erhobenen Langzeitdaten konnten einen direkten Zusammenhang des Hb-Wertes von NTDT-Patient:innen mit dem Auftreten von

Folgekomplikationen zeigen [25, 26, 32]. In diesen Studien wurde eine signifikante Korrelation zwischen einer Veränderung des Hb-Wertes um 1,0 g/dl und dem Risiko für das Auftreten von klinischen Komplikationen gezeigt (z. B. sinkt mit jedem Hb-Anstieg um 1,5 g/dl die Zahl um eine klinische Komplikation) [26]. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Patient:innen mit Hb-Werten, die anhaltend unter 10 g/dl und insbesondere unter 7 g/dl liegen, ein erhöhtes Risiko für Folgekomplikationen hatten. Ein anhaltender Hb-Wert  $\geq 10$  g/dl hatte dagegen einen protektiven Effekt hinsichtlich der Entwicklung von Folgekomplikationen. Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass eine Zunahme des Hb-Wertes einen entscheidenden Vorteil für die Patient:innen birgt.

### ***Verringerte Lebensqualität***

Insgesamt zeigt sich bei Patient:innen mit Beta-Thalassämie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine geringere Lebensqualität [33]. Die chronische Anämie geht nicht nur mit einem erhöhten Risiko für Folgekomplikationen einher, sondern beeinflusst auch die Lebensqualität der Patient:innen negativ [24, 25].

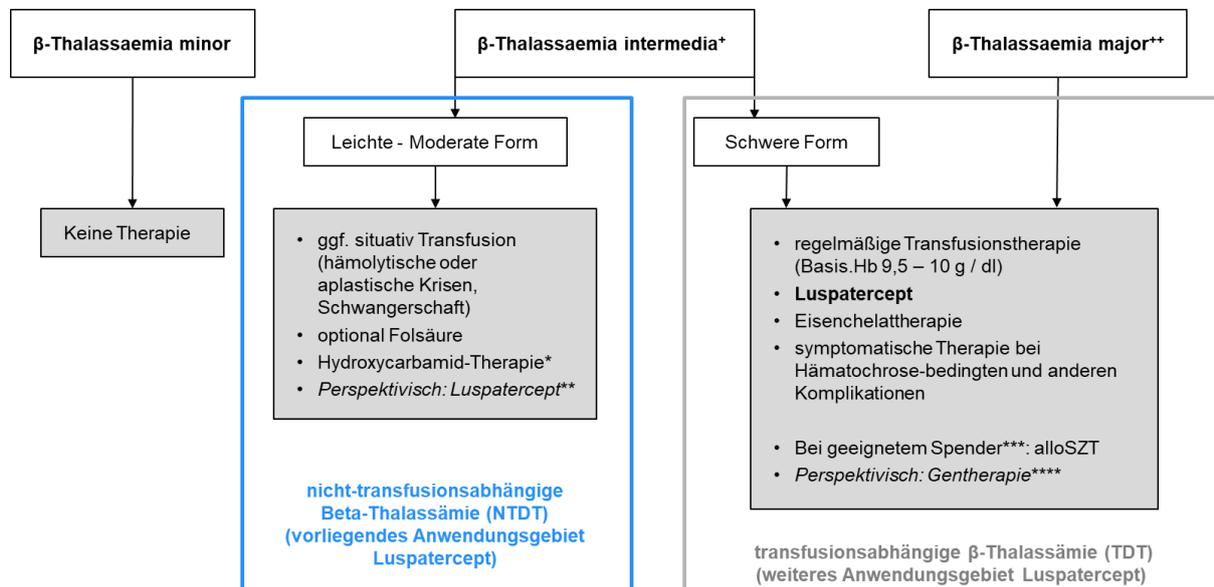
So konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität bei einigen Patient:innen mit NTDT aufgrund oben genannter Gründe mitunter sogar schlechter ist, als bei TDT-Patient:innen [33-35]. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für das Auftreten von Einschränkungen der Lebensqualität bei NTDT-Patient:innen an [36, 37]. Durch unzureichende Therapiemöglichkeiten und die durch die Folgekomplikationen bedingte hohe Krankheitslast kommt es zu einem Verlust an Lebensqualität. NTDT-Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet können die Belastungsintoleranzen der chronischen Anämie dauerhaft spüren [27]. Insbesondere Müdigkeit und Fatigue können zu einer Einschränkung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit führen und eine normale Teilhabe an sozialen Aktivitäten oder bestimmten Berufen verhindern [4, 14]. Die Kraft zur Durchführung ganz alltäglicher Aufgaben fehlt, sodass Patient:innen mitunter häufig auf die Unterstützung von Familienangehörigen oder Pfleger:innen angewiesen sind. Zudem kann das fehlende Verständnis in der Gesellschaft, wie beeinträchtigend eine Anämie für betroffene Patient:innen ist, eine weitere Belastung darstellen [14, 38, 39].

EK-Transfusionen sind für NTDT-Patient:innen nicht lebensnotwendig und werden nur in Bedarfssituationen verabreicht. Dadurch leiden NTDT-Patient:innen häufig über ausgedehnte Zeiträume unter niedrigen Hb-Werten und ihren Anämie-assoziierten Symptomen und erfahren nur selten eine Milderung [4, 27]. Eine anhaltende, stabile Korrektur des Hb-Spiegels und somit andauernde Vermeidung der Anämie-Symptomatik ist – genau wie bei TDT-Patient:innen – auch bei NTDT-Patient:innen mit EK-Transfusionen nicht möglich.

Zusammenfassend leiden NTDT-Patient:innen unter einer hohen Krankheitslast in Folge der beschriebenen Anämie-assoziierten Symptome (vgl. S.17 ff) und Folgekomplikationen ihrer Erkrankung sowie einer verminderten Lebensqualität. Wichtiges Therapieziel ist die Kontrolle des Krankheitsverlaufs und die Vermeidung bzw. die Behandlung der genannten Folgekomplikationen sowie der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität [1, 4].

## Therapieoptionen bei Beta-Thalassämie

Die Therapie der Beta-Thalassämie richtet sich nach der klinischen Klassifikation, Verlaufsform und der tatsächlichen Symptomatik der Beta-Thalassämie-Patient:innen (siehe Abbildung 3-2) [1-4].



Eigene Abbildung in Anlehnung an DGHO, Leitlinie Beta-Thalassämie, 2022 [1]

\* inkl. leichter und moderater HbE/Beta-Thalassämie; \*\* inkl. schwerer HbE/Beta-Thalassämie; \*Einsatz im Einzelfall (z. B. bei HPFH und HbE/β-Thalassämie); \*\* Einsatz bei NTDT-Patient:innen mit moderaten Formen der Beta-Thalassämie intermedia; \*\*\* neben Spenderverfügbarkeit spielen Alter und Komorbiditäten eine zentrale Rolle in der Bewertung zur Eignung für eine alloSZT; \*\*\*\* z. B. durch Betibeglogene Autotemcel (seit 2021 nicht mehr auf dem europäischen Markt verfügbar) oder einen CRISPR/Cas9-basierten Ansatz zum Knockout des BCL11A-Gens in hämatopoetischen Stammzellen  
alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; Hb: Hämoglobin; HPFH: Hereditäre Persistenz fetalen Hämoglobins

Abbildung 3-2: Therapiealgorithmus bei Beta-Thalassämie

Patient:innen mit einer *Beta-Thalassaemia minor* oder leichten Ausprägungsformen der *Beta-Thalassaemia intermedia* bedürfen keiner spezifischen Therapie. Sie sind entsprechend auch nicht auf EK-Transfusionen angewiesen und erhalten diese lediglich situativ (z. B. bei hämolytischen oder aplastischen Krisen oder Schwangerschaft). Bei Patient:innen mit moderater Ausprägung der *Beta-Thalassaemia intermedia* sollte aufgrund des progressiven Charakters der Erkrankung eine enge Überwachung hinsichtlich des Auftretens von Symptomen stattfinden, um negative Auswirkungen der ineffektiven Hämatopoese zu verhindern [1-4]. Diese Patient:innen erhalten im Bedarfsfall EK-Transfusionen, um die Symptome der Anämie zu lindern [1, 4]. Allerdings gibt es keine einheitlich definierten Indikatoren für die temporäre Transfusionstherapie, so dass diese Patient:innen oft erst mit stark ausgeprägter Symptomatik und eingeschränkter Lebensqualität mit EK behandelt werden [4, 27]. Für diese nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie-Patient:innen wurde bereits vor dessen Zulassung die perspektivisch einsetzbare Behandlungsoption mit Luspatercept in die deutschen, aktualisierten Leitlinien mit aufgenommen [1].

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst erwachsene Patient:innen mit einer Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist und schließt damit alle Patient:innen mit moderater *Beta-Thalassaemia intermedia*, die selten und unregelmäßig auf EK-Transfusionen angewiesen sind, ein.

Im Folgenden werden die aktuell verfügbaren Therapieoptionen für nicht-transfusionsabhängige Beta-Thalassämie-Patient:innen sowie deren Limitationen beschrieben und der sich daraus ergebende ungedeckte therapeutische Bedarf näher erläutert.

### ***Therapieoptionen der nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (moderate Beta-Thalassaemia intermedia)***

Kurative Behandlungsoptionen, welche eine ursächliche Behandlung und Heilung der Grunderkrankung der Beta-Thalassämie ermöglichen, wie die allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) oder Gentherapie sind für Patient:innen mit NTDT aufgrund der hohen therapieassoziierten Risiken nicht empfohlen und deshalb auch nicht relevant.

Eine Therapie mit dem Zytostatikum Hydroxycarbamid ist nicht für die Behandlung von Patient:innen mit Beta-Thalassämie zugelassen, es handelt sich also um einen *Off-Label*-Einsatz und die Datenlage im vorliegenden Anwendungsgebiet ist limitiert. Eine generelle Empfehlung wird nicht gegeben [1, 4, 29].

Für Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet der NTDT liegt der Therapiefokus auf der Behandlung der Symptome und Vermeidung von Folgekomplikationen der Anämie, der ineffektiven Erythropoese und der Eisenüberladung, um insbesondere die Lebensqualität und Autonomie der Patient:innen zu erhalten bzw. zu verbessern sowie Langzeitmorbidity und Mortalität zu reduzieren. Bei NTDT-Patient:innen sind vor allem regelmäßige und sorgfältige klinische Kontrollen erforderlich um frühzeitig die Notwendigkeit einer Behandlung, wie z. B. die Transfusionstherapie zu erkennen [1, 4].

Aktuell kommen für die symptomatische Behandlung der NTDT als einzige Therapieoptionen eine unregelmäßige EK-Transfusionstherapie, in der Regel in Kombination mit Eisenchelatoren sowie weitere symptom-spezifische Therapien infrage (z. B. Antikoagulanzen) [1, 4]. Unabhängig von der sonstigen symptomatischen Behandlung benötigen viele NTDT-Patient:innen zumindest phasenweise eine Eisenchelatherapie.

### ***EK-Transfusionen***

Obwohl bei Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-transfusionsabhängige Beta-Thalassämie vorliegt, kann auch in diesem Patientenkollektiv eine (unregelmäßige) Transfusionstherapie indiziert sein [1, 4]. Während bei Patient:innen mit TDT die Unterdrückung der eigenen ineffektiven Erythropoese, neben der damit verbundenen Linderung von Anämiesymptomen, im Mittelpunkt der Transfusionstherapie steht, dient die einzelne oder phasenweise serielle Transfusionstherapie bei Patient:innen mit NTDT ganz vordergründig der Behandlung der Anämie, der Verbesserung der Leistungs- und Lernfähigkeit oder ist dabei durch zusätzliche Auslöser mit veranlasst. So kann eine Transfusionstherapie in bestimmten Lebensphasen wie Schwangerschaft oder klinischen Situationen wie Infektionen oder Operationen indiziert sein, wenn diese mit einer akuten Abnahme des Hb-Wertes oder einem starken Blutverlust einhergehen [1, 4]. Eine regelmäßige Transfusionstherapie analog zu der bei TDT-Patient:innen unterdrückt die ineffektive Erythropoese und schützt so vor Folgekomplikationen wie Thrombose, extramedullärer Blutbildung, pulmonale Hypertension, Herzinsuffizienz, Cholelithiasis und Beinulzera [4, 6, 23, 24]. Allerdings schützen unregelmäßige EK-Transfusionen nur unzureichend vor diesen Folgekomplikationen. In diesem Fall kann die Transfusionstherapie mit EK den der Anämie zugrunde liegenden Erythrozyten-Reifungsdefekt nicht korrigieren. Folglich wird der Mangel an funktionsfähigen Erythrozyten nur temporär kompensiert, der Hb-Wert lediglich transient erhöht und eine dauerhafte Stabilisierung der Symptomatik ist nicht möglich. Nach Verabreichung der EK-Transfusion fühlen sich die Patient:innen aufgrund erhöhter Hb-Werte initial gut, jedoch sinken die Hb-Werte schnell wieder ab, sodass Anämie-Symptome wieder auftreten können. Das Ansteigen und erneute Absinken des Hb-Werts ist mit dem Risiko von wiederkehrend auftretenden Anämie-Symptomen (z. B. Fatigue) und Anämie-bedingten Schäden (bspw. Verschlechterung von Komorbiditäten und des Gesundheitszustands) verbunden. Diese Schwankungen des Hb-Werts sind für Patient:innen in entsprechenden Energieniveaus spürbar, welche sich negativ auf den Allgemeinzustand und die Lebensqualität auswirken.

Eine Transfusionstherapie mit EK kann zur Morbidität beitragen (z. B. Siderose-bedingte Organschäden). So sind EK-Transfusionen mit dem Risiko für akut und verzögert auftretende Transfusionsreaktionen assoziiert und führen darüber hinaus zwangsläufig zu einer transfusionsbedingten sekundären Eisenüberladung. Dadurch wird die primäre, resorptionsbedingte Hämosiderose bei NTDT-Patient:innen verstärkt. Die zunehmende Eisenüberladung in verschiedenen Organen, insbesondere im Herz, in der Leber und in endokrinen Organen, führt unbehandelt zu teils schwerwiegenden Komplikationen (z. B. Kardiomyopathien, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus oder Leberschäden) [1, 4, 40].

Zu den am häufigsten akut auftretenden unerwünschten Ereignissen im Rahmen einer Transfusionstherapie gehören neben febrilen nicht hämolytischen Transfusionsreaktionen insbesondere allergische Reaktionen, die von milder (Ausschlag) bis schwerer (anaphylaktischer Schock) Intensität reichen können [14]. Eine seltene akute Komplikation mit jedoch großer Bedeutung für die transfusionsassoziierte Mortalität ist die transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (*transfusion-related acute lung injury*, TRALI), die trans-

fusionsassoziierte Volumenüberladung (*transfusion-associated circulatory overload*, TACO) sowie septische und hämolytische Transfusionsreaktionen [41, 42].

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 [41, 42]. Des Weiteren besteht nach der Gabe einer EK-Einheit ein Risiko von 1 % bis 1,6 % eine Alloimmunisierung zu erleiden [24, 25]. Das höchste Risiko für eine Alloimmunisierung besteht bei Patient:innen mit wenigen Transfusionen und solchen, die eine Transfusionstherapie spät beginnen [19]. Ein weiterer Nachteil für die betroffenen Patient:innen ist, dass EK-Transfusionen mit einem erheblichen Behandlungsaufwand, insbesondere einem zeitlichen Aufwand einhergehen.

Unabhängig von den beschriebenen Nachteilen der Transfusionstherapie für betroffene Patient:innen wird seitens der Bundesärztekammer (BÄK) in deren Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten als auch in der Richtlinie Hämotherapie generell ein restriktiver Einsatz von EK gefordert. Die Handlungsanweisungen der beiden Quellen der BÄK betonen nochmals die äußerste Relevanz der Vermeidung und Verminderung von EK-Transfusionen [43, 44]. Vor jeder Substitutionsbehandlung mit Blutprodukten sollte die Möglichkeit anderer Maßnahmen zur Behebung chronischer oder akuter Mangelzustände geprüft und solche gegebenenfalls bevorzugt eingesetzt werden.

Ziel ist es daher, EK-Transfusionen und so auch den Einsatz von Blutprodukten zu vermeiden und die Transfusionsfreiheit langfristig zu erhalten. Auch vor dem Hintergrund der Chronizität der Erkrankung ist eine frühzeitige und anhaltende Transfusionsfreiheit von großer Bedeutung für die Betroffenen. Therapieansätze, die die Symptomatik der Anämie lindern oder verhindern und dadurch die Indikationsstellung für Transfusionen reduzieren bzw. vermeiden, stellen dementsprechend wertvolle und langfristig essentielle Maßnahmen dar.

### ***Eisenchelatherapie***

Eine Eisenchelatherapie ist auch unabhängig von der Häufigkeit der Transfusionstherapie bei einer chronischen Eisenüberladung indiziert, da es bei NTDT-Patient:innen durch die Dysregulation des Eisenhaushalts zu einer resorptivbedingten Eisenüberladung kommen kann [23, 45]. Für die Behandlung einer chronischen Eisenüberladung von Patient:innen mit NTDT sind Deferoxamin (subkutan oder in Ausnahmefällen intravenös) und Deferasirox (oral) als Sekundärtherapie zugelassen [1, 46, 47]. Ab Serum-Ferritin-Werten von > 500 µg/l sollte eine regelmäßige Bestimmung der Lebereisenkonzentration erfolgen und bei dem Erreichen eines Grenzwertes (Methodenabhängig: 3,2 mg/g (Biopsie) bzw. 4,5 mg/g (MRT, FerriScan®) Lebertrockengewicht) eine Eisenchelatherapie begonnen werden [1]. Ziel dieser Therapie ist die Reduktion des Gesamtkörpereisens in einen Bereich, in dem ein möglichst geringes Risiko für Komplikationen der Hämosiderose besteht, bei gleichzeitiger Minimierung des Risikos für Nebenwirkungen der Eisenchelatherapie [1].

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 [1, 46, 47]. Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen sind zudem häufig und können die Therapieadhärenz der Patient:innen vermindern und zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität beitragen. Einige Patient:innen entwickeln trotz der Eisenchelatherapie eine schwere Eisenüberladung und bedürfen in diesem Fall einer intensivierten Eiseneliminationsbehandlung [1]. Hierbei hat sich eine Kombinationstherapie verschiedener Eisenchelat-Präparate als wirksam und sicher erwiesen.

### **Therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet der Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist**

*Es besteht ein hoher ungedeckter Bedarf nach einem Arzneimittel, das zu einer besseren Kontrolle der Erkrankung, insbesondere der Anämie, führt und Folgekomplikationen frühzeitig vorbeugt sowie die Lebensqualität verbessert*

Mit Ausnahme der alloSZT, die nur bei einem geringen Anteil der Beta-Thalassämie-Patient:innen infrage kommt (Patient:innen mit Beta-Thalassämie major), bestehen derzeit keine Therapieoptionen, die eine ursächliche Behandlung und damit eine potentielle Heilung der Beta-Thalassämie ermöglichen.

Für erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, stehen derzeit keine Behandlungsalternativen zur Verfügung. Die Erkrankung wird ausschließlich supportiv mit einer bedarfsorientierten Transfusionstherapie mit EK und Eisenchelatoren (ggf. auch als alleinige Therapiemaßnahme) behandelt.

Patient:innen mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie leiden unter einer ineffektiven Erythropoese und der daraus resultierenden Anämie. Dies wird auch in der pivotalen Studie BEYOND widerspiegelt. So wies über die Hälfte der Patient:innen (57,9 %) einen Hb < 8,5 g/dl auf und gilt somit als stark anämisch mit einem erhöhten Risiko für Folgekomplikationen und entsprechend hohem therapeutischen Bedarf. Die Betroffenen sind einer enormen physischen und psychischen Belastung ausgesetzt. Diese beruht vor allem auf den durch die Anämie bedingten Symptomen, die zu körperlichen Einschränkungen und einer deutlich reduzierten Lebensqualität führen [1, 4, 7]. NTDT-Patient:innen steht neben einer supportiven Chelattherapie lediglich die Therapie mit unregelmäßig verabreichten EK-Transfusionen zur Verfügung [4]. Die unregelmäßige Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit Eisenchelatoren, ermöglicht einerseits eine Linderung akuter Symptome, birgt aber andererseits das Risiko teils schwerwiegender Folgekomplikationen, wie der Eisenüberladung und/oder Alloimmunität. Insbesondere NTDT-Patient:innen, die selten EK erhalten, stehen unter einem erhöhten Risiko einer Alloimmunisierung. Darüber hinaus vermag die unregelmäßige Transfusion mit EK keine stabile Linderung der Anämie oder dauerhafte Reduktion der Anämie-assoziierten Symptome (z. B. Fatigue) zu erreichen. Aufgrund dieser

Limitationen stellt die Transfusionstherapie nur eine unzureichende therapeutische Maßnahme für Patient:innen mit NTDT dar [3].

Insgesamt besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet von Luspatercept – der NTDT – ein großer, ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einem Arzneimittel, das zu einer verbesserten Bereitstellung funktionsfähiger, körpereigener Erythrozyten bewirkt und dadurch die zugrundeliegende Pathophysiologie der NTDT (inkl. ineffizienter Erythropoese, Anämie und Folgekomplikationen) adressiert, um langfristig die Lebensqualität der Patient:innen zu erhöhen, Folgekomplikationen der Erkrankung frühzeitig vorzubeugen und eine langfristige Transfusionsfreiheit zu erlangen bzw. zu erhalten.

***Luspatercept deckt den therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet der nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie***

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

Luspatercept deckt den therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet, indem es gezielt den Erythrozyten-Reifungs-Defekt adressiert und damit die Anämie, das Kernsymptom der Beta-Thalassämie, lindert. Durch die Verstärkung der gesunden Erythropoese kann eine anhaltende Linderung der Anämie erreicht werden, die sich in einer Linderung der körperlichen Symptomatik, in einer langfristigen Transfusionsfreiheit und Verbesserung der Lebensqualität widerspiegelt. Gleichzeitig weist Luspatercept ein Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf, das zu keiner Einschränkung der Behandlung führt.

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

---

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

Luspatercept erreicht damit alle wichtigen Therapieziele im Anwendungsgebiet der NTDT (siehe auch Modul 4 C, Studienergebnisse BEYOND):

- eine **klinisch relevante Besserung der Erythropoese**: Erhöhung des Hb-Wertes um  $\geq 1,0$  g/dl über mindestens 48 Wochen bei 69,8 % der Patient:innen gegenüber 0 % der Patient:innen im Placebo-Arm
- die damit einhergehende **Linderung der Anämie-Symptomatik**: mehr als 6-mal höhere Chance auf eine große Verbesserung der Thalassämie-bedingten Symptomatik (PGI-C)
- eine **langfristige Transfusionsfreiheit**: Reduktion des Risikos für eine Transfusion um 77 %
- die **Vermeidung der durch ineffektive Erythropoese und der daraus resultierenden chronischen Anämie und Eisenüberladung bedingte Morbidität** sowie
- der **Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität und Autonomie** der Patient:innen: mehr als doppelt so hohe Chance auf eine Verbesserung des körperlichen Wohlbefindens sowie der Fatigue-spezifischen Lebensqualität und ein 41 % geringeres Risiko für eine Verschlechterung des psychischen Wohlbefindens

Luspatercept wird alle drei Wochen subkutan injiziert. Im Gegensatz zu EK-Transfusionen, die mit einem hohen Aufwand für die Testung, Beschaffung, Dokumentation und Verabreichung einhergehen, ist Luspatercept somit deutlich unkomplizierter zu verabreichen. In Folge geht Luspatercept im Vergleich zu EK-Transfusionen mit einem deutlich geringeren Aufwand für die betroffenen Patient:innen, deren Angehörige und das medizinische Personal einher.

Die Anwendung von Eisenchelatoren ist bei NTDT-Patient:innen notwendig, geht jedoch mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen einher und kann sich negativ auf das Befinden der Patient:innen auswirken, was wiederum eine schlechte Compliance nach sich zieht. Im Gegensatz zur Eisenchelattherapie adressiert Luspatercept direkt die Ursache der Eisenüberladung – die ineffektive Erythropoese – und stimuliert gleichzeitig die Erythropoese. So können bei der Behandlung mit Luspatercept sowohl die Eisenüberladung als auch Nebenwirkungen der Eisenchelattherapie erfolgreich reduziert werden.

Zusammenfassend deckt Luspatercept den hohen und dringenden therapeutischen Bedarf für Patient:innen mit Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist und erreicht damit das höchst mögliche Therapieziel: eine klinisch relevante Förderung der Erythropoese (angezeigt durch eine Steigerung und langfristige Stabilisierung des Hb-Spiegels) und die damit einhergehende Linderung der Anämie-Symptomatik, eine langfristige Transfusionsfreiheit sowie die Vermeidung der durch die ineffektive Erythropoese bedingte Morbidität. Luspatercept verbindet insgesamt eine hohe Wirksamkeit mit einem günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Im Vergleich zu bisherigen Therapie-

optionen ermöglicht Luspatercept den Patient:innen somit eine deutlich bessere Krankheitskontrolle, was einen breiten Einsatz von Luspatercept unterstützt.

Luspatercept wurde bereits vor Zulassung als perspektivische Therapieoption bei NTDT-Patient:innen in die aktualisierte Leitlinie der DGHO aufgenommen [1]. Dies unterstreicht den erwarteten großen Nutzen und Zusatznutzen den Luspatercept für die Behandlung von Patient:innen mit Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, haben wird.

### 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.*

Luspatercept (Reblozyl®) wird gemäß Fachinformation bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist [29].

Die Herleitung zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der Beta-Thalassämie in Deutschland wurde im Dossier zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Luspatercept als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan-Drug) ausführlich dargestellt (Verfahrensnummer D-560 [48, 49]). Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz bilden die Basis zur Abschätzung der Zielpopulation von Luspatercept in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss zur Orphan-Bewertung von Luspatercept vom 21. Januar 2021 die Angaben aus dem Orphan-Dossier zugrunde und bestätigt damit die Plausibilität der Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Beta-Thalassämie [48, 50]. Aus diesem Grund wird im vorliegenden Dossier an der ursprünglichen Methodik und Herleitung zur Prävalenz und Inzidenz festgehalten. Diese beruhen auf einer Analyse von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) anhand einer Stichprobe des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef). Im Rahmen der Nutzenbewertung zur Indikationserweiterung wurden die Angaben der Prävalenz und Inzidenz der Beta-Thalassämie anhand aktuell verfügbarer Daten durch BMS zur Darstellung der entsprechenden Zielpopulation im Anwendungsgebiet der NTDT geprüft. Als Ergebnis dieser Prüfung wurde die Analyse von Routinedaten der GKV auf das letzte verfügbare Jahr 2020 aktualisiert (Beobachtungszeitraum: 2015 – 2020) [51].

Die aktualisierte Analyse basiert auf einer repräsentativen Stichprobe von ca. 4,8 Mio. Versicherten, die hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung der deutschen Gesamt-

bevölkerung entspricht und auch aufgrund ihrer Größe eine valide Aussage für die Gesamtbevölkerung in Deutschland zulässt (Stichprobe entspricht etwa 5 % der Gesamtbevölkerung). Durch die direkte Verwendung von Versichertendaten der GKV ist eine repräsentative Abbildung des deutschen Versorgungskontexts möglich. Im vorliegenden Dossier wurden entsprechend die aktuellen Schätzungen für die Prävalenz und Inzidenz der Beta-Thalassämie sowie der Anteil der NTDT-Zielpopulation an der GKV-Gesamtpopulation angegeben (Details zur Herleitung der Zielpopulation s. Abschnitt 3.2.4).

Eine Beschreibung der Datenquellen und Methodik zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz der Beta-Thalassämie in Deutschland ist im Dossier zur Nutzenbewertung von Luspatercept als Orphan-Drug im Anwendungsgebiet TDT ausführlich dargestellt (Verfahrensnummer D-560) [48, 49].

### Prävalenz der Beta-Thalassämie in Deutschland

Die Auswertung der GKV-Routinedaten des InGef stellt die aktuellste und bestmögliche Schätzung der Prävalenz der Beta-Thalassämie in Deutschland dar. Berechnet wurde die Ein-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2020 [51].

Für die Berechnung der Ein-Jahres-Prävalenz der Beta-Thalassämie in Deutschland für das Jahr 2020 wurden moderate bis schwere Formen der Beta-Thalassämie (z. B. *Beta-Thalassaemia intermedia*, *Beta-Thalassaemia major*) sowie eine Thalassämie-Erbanlage (inkl. *Beta-Thalassaemia minor*) als Beta-Thalassämie-Diagnosen berücksichtigt. Folgende ICD-10 Codes wurden dabei in der Analyse betrachtet:

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

In der untersuchten Stichprobe wiesen 1.098 Patient:innen im Jahr 2020 eine Beta-Thalassämie-Diagnose auf (ICD-10 D56.1 + D56.3). Entsprechend liegt die Prävalenzrate der Beta-Thalassämie in der Stichprobe bei 32,52 erwachsenen Patient:innen pro 100.000 erwachsenen Versicherten (95%-KI: [30,63; 34,51]).

Für die Berechnung der Anzahl an Patient:innen in der erwachsenen deutschen Gesamtbevölkerung wurde, entsprechend den Angaben der GKV-Routinedaten des InGef für das Jahr 2020, die demografische Angabe des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) aus dem Jahr 2020 herangezogen (69.411.087 Erwachsene) [52].

Hieraus ergibt sich für das Jahr 2020 eine geschätzte Ein-Jahres-Prävalenz erwachsener Patient:innen mit Beta-Thalassämie **in der deutschen Gesamtbevölkerung von 22.572 Patient:innen** (95 %-KI: [21.261; 23.954]) (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Ein-Jahres-Prävalenz erwachsener Patient:innen mit Beta-Thalassämie in Deutschland im Jahr 2020

Quelle (Jahr)	Prävalenzrate (erwachsene Patient:innen pro 100.000 Erwachsene in Deutschland [95 %-KI] <sup>(1)</sup> )	Ein-Jahres-Prävalenz in Deutschland <sup>(2)</sup> (Anzahl Patient:innen [95 %- KI] <sup>(1)</sup> )
InGef GKV-Routinedatenanalyse (2020) [51]	32,52 [30,63; 34,51]	22.572 [21.261; 23.954]
Beta-Thalassämie-Diagnose gemäß ICD-10 Code D56.1 oder D56.3. <sup>(1)</sup> Berechnet nach Clopper und Pearson <sup>(2)</sup> Berechnung basierend auf 69.411.087 erwachsenen Personen in Deutschland im Jahr 2020 und einer Prävalenzrate von 32,52/100.000 für das Jahr 2020 [51, 52]  ICD-10: <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10</i> ; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; KI: Konfidenzintervall		

### Inzidenz der Beta-Thalassämie in Deutschland

Auch hinsichtlich der Inzidenz handelt es sich bei der GKV-Routinedatenanalyse des InGef um die aktuellste und bestmögliche Evidenz. Bei 205 Patient:innen<sup>4</sup> in der Stichprobe wurde im Jahr 2020 eine Beta-Thalassämie neu diagnostiziert. Basierend auf der Anzahl erwachsener Personen in Deutschland im Jahr 2020 wurde ausgehend von der Inzidenzrate von 7,54/100.000<sup>4</sup> (95 %-KI: [6,54; 8,64]) für das Jahr 2020 die absolute Anzahl an Patient:innen mit neu diagnostizierter Beta-Thalassämie berechnet.

Für das Jahr 2020 ergibt sich somit eine geschätzte Inzidenz erwachsener Patient:innen mit **Beta-Thalassämie in der deutschen Gesamtbevölkerung von 5.234 Patient:innen** (95 %-KI: [4.539; 5.997]) (siehe Tabelle 3-3). Da sich schwere Formen der Beta-Thalassämie bereits im frühen Kindesalter äußern, ist davon auszugehen, dass es sich bei den hier berichteten Neuerkrankungen um moderate Formen der Beta-Thalassämie handelt (z. B. moderate Formen der *Beta-Thalassaemia intermedia* oder *Beta-Thalassaemia minor*), deren Symptome und Folgekomplikationen erst im Erwachsenenalter, bzw. im Falle der *Beta-Thalassaemia minor* größtenteils gar nicht, zutage treten.

<sup>4</sup> 205 Patient:innen in der Stichprobe von 2.720.141 erwachsenen Patient:innen, die von 2015 bis 2019 durchgängig versichert und im Jahr 2020 durchgängig versichert oder verstorben waren und ohne eine Diagnose D56.1 und/oder D56.3 in den Jahren 2015 bis 2019

Tabelle 3-3: Inzidenz erwachsener Patient:innen mit Beta-Thalassämie in Deutschland im Jahr 2020

Quelle (Jahr)	Inzidenzrate (erwachsene Patient:innen pro 100.000 Erwachsene in Deutschland [95 %-KI] <sup>(1)</sup> )	Inzidenz in Deutschland <sup>(2)</sup> (Anzahl Patient:innen [95 %- KI] <sup>(1)</sup> )
InGef GKV-Routinedatenanalyse (2020) [51]	7,54 [6,54; 8,64]	5.234 [4.539; 5.997]
Beta-Thalassämie-Diagnose: ICD-10 D56.1 oder D56.3 <sup>(1)</sup> Berechnet nach Clopper und Pearson <sup>(2)</sup> Berechnung basierend auf 69.411.087 erwachsenen Personen in Deutschland im Jahr 2020 und einer Inzidenzrate von 7,54/100.000 für das Jahr 2020 [51, 52]		
ICD-10: <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10</i> ; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; KI: Konfidenzintervall		

### Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Beta-Thalassämie ist eine angeborene Erkrankung mit unterschiedlichen Ausprägungen des Schweregrads. Das Auftreten der ersten Symptome richtet sich primär nach der vorhandenen Restaktivität des Beta-Globin-Gens (vgl. Klinisches Bild / natürlicher Verlauf im Abschnitt 3.2.1). Hierbei gilt: je geringer die Restaktivität ist, desto früher treten Symptome auf. Patient:innen mit *Beta-Thalassaemia major* werden i. d. R. im ersten Lebensjahr symptomatisch und sind infolgedessen bereits frühzeitig auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen. Das klinische Spektrum der *Beta-Thalassaemia intermedia* ist sehr breit. Während Patient:innen mit moderater bis schwerer *Beta-Thalassaemia intermedia* bereits im Alter von zwei bis sechs Jahren eine Symptomatik einschließlich der Notwendigkeit von regelmäßigen EK-Transfusionen entwickeln, bleiben betroffene Patient:innen mit einem milderem Phänotyp häufig bis ins Erwachsenenalter asymptomatisch und entwickeln lediglich eine mäßige Anämie [1, 53]. Patient:innen mit *Beta-Thalassaemia minor* bleiben meistens ein Leben lang klinisch unauffällig. Allerdings kann es bei Kindern und schwangeren Frauen mit gleichzeitigem Eisenmangel zu einer ausgeprägten symptomatischen Anämie kommen [1].

Entsprechend der hier beschriebenen Charakteristik der Erkrankung steigt die Prävalenz der Beta-Thalassämie bereits im Säuglings- und Kleinkindalter sehr stark an und erreicht ab einer Altersstufe von ca. acht bis zehn Jahren ein vergleichsweise stabiles Niveau [54-56]. Aufgrund der bisher eher geringeren Lebenserwartung von Beta-Thalassämie-Patient:innen im Vergleich zu gesunden Personen beginnt die Prävalenz in den Altersstufen ab 50 Jahren wieder abzunehmen [56]. Es ist aber davon auszugehen, dass Patient:innen aufgrund der verbesserten Versorgungssituation zukünftig auch häufiger das Rentenalter erreichen werden und damit die Prävalenz der Beta-Thalassämie auch im fortgeschrittenen Alter auf einem höheren Niveau verbleibt. In der untersuchten Stichprobe von erwachsenen Patient:innen mit Beta-Thalassämie in der GKV lag das mittlere Alter bei 48,12 Jahren, der/die jüngste eingeschlossene Patient:in war 18 Jahre, der/die Älteste 93 Jahre (siehe auch Tabelle 3-4).

Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz der Beta-Thalassämie sind aufgrund der genetischen Ursache nicht zu erwarten; männliche und weibliche Patient:innen sind in etwa gleichem Maße von der Erkrankung betroffen [54-56]. In Tabelle 3-4 ist die Alters- und Geschlechtsstruktur von Patient:innen mit Beta-Thalassämie in der untersuchten Stichprobe des InGef für das Jahr 2020 dargestellt. In der hier untersuchten Stichprobe war der Anteil an weiblichen Patientinnen tendenziell höher als der Anteil männlicher Patienten [51]. Eine mögliche Erklärung kann die geringe Größe der Stichprobe sein.

Tabelle 3-4: Hochrechnung der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz erwachsener Patient:innen mit Beta-Thalassämie in Deutschland im Jahr 2020

Erwachsene in Deutschland	Männer	Frauen	Gesamt
Prävalenz Beta-Thalassämie [Anzahl Patient:innen (%) <sup>(1)</sup> ]	9.271 (41,07)	13.301 (58,93)	22.572
Alter [Jahre]			
Mittelwert (SD)	50,73 (18,46)	46,30 (17,05)	48,12 (17,77)
Median (Min; Max)	50,00 (18; 93)	45,00 (18; 88)	46,00 (18; 93)
Beta-Thalassämie-Diagnose: ICD-10 D56.1 oder D56.3 <sup>(1)</sup> Prozentualer Anteil basierend auf Ergebnissen der Stichprobe der InGef-Datenbank; in 2020 durchgängig in der GKV versicherte (oder verstorbene) erwachsene Personen			
ICD-10: <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10</i> ; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; Max.: Maximum; Min.: Minimum; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )			

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

Die Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz der Beta-Thalassämie in Deutschland wird vermutlich stark durch die Migration von Patient:innen und Merkmalsträger:innen aus endemischen Regionen geprägt. Nur ein geringfügiger Anteil der deutschstämmigen Bevölkerung ist Patient:in/Merkmalsträger:in. Ein Großteil der jetzigen Patient:innen in Deutschland stammt entweder aus endemischen Regionen, insbesondere aus Südeuropa oder der Türkei, oder hat Vorfahren aus diesen Regionen [54, 55, 57].

Da die zukünftige Migrationsbewegung nicht sicher prognostiziert werden kann, ist auch die zukünftige Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der Beta-Thalassämie in Deutschland nicht exakt abschätzbar und sicher prognostizierbar. Des Weiteren wurde im Rahmen der Nutzenbewertung von Luspatercept im Anwendungsgebiet von TDT-Patient:innen ebenfalls eine Kassendatenanalyse über die Jahre 2013 bis 2018 zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz der Beta-Thalassämie im Jahr 2018 in Deutschland durchgeführt [49]. Allerdings lässt sich anhand des Vergleichs von Inzidenz und Prävalenz der Beta-Thalassämie in den Jahren 2018 und 2020 kein Trend einer Entwicklung ermitteln. Gemäß der GKV-Routinedatenanalyse des InGef lag die Ein-Jahres-Prävalenz im Jahr 2018 bei 18.756 Patient:innen und ist

im Jahr 2020 auf 22.572 Patient:innen gestiegen [51, 58]. Die Inzidenz lag im Jahr 2018 bei 5.658 neuerkrankten Patient:innen und ist im Jahr 2020 auf 5.234 Neuerkrankungen gesunken [51, 58]. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Inzidenz und Prävalenz in den nächsten fünf Jahren konstant entwickeln (siehe Tabelle 3-5). Durch den möglichen migrationsbedingten Zuwachs stellt diese Annahme möglicherweise eine Unterschätzung dar.

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

Jahr	Vorausberechnung der Inzidenz <sup>(1)</sup>	Vorausberechnung der Prävalenz <sup>(1)</sup>
2020 <sup>(2)</sup>	5.234	22.572
2021	5.234	22.572
2022	5.234	22.572
2023	5.234	22.572
2024	5.234	22.572
2025	5.234	22.572
2026	5.234	22.572
2027	5.234	22.572
2028	5.234	22.572

Beta-Thalassämie-Diagnose: ICD-10 D56.1 oder D56.3  
<sup>(1)</sup> bezogen auf erwachsene Einwohner:innen in Deutschland im Jahr 2020  
<sup>(2)</sup> Schätzungen für 2020 basierend auf GKV-Routinedatenanalyse des InGef [51]

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

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)<sup>(1)</sup></b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)<sup>(2)</sup></b>
Luspatercept (Reblozyl®)	543 – 639	474 – 558
<sup>(1)</sup> Berechnung basierend auf 69.411.087 Erwachsenen in Deutschland im Jahr 2020 [52]. <sup>(2)</sup> Berechnung basierend auf einem Anteil von 87,4 % GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung (73.675.956/84.270.625) in Deutschland im Jahr 2022 [59, 60]. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

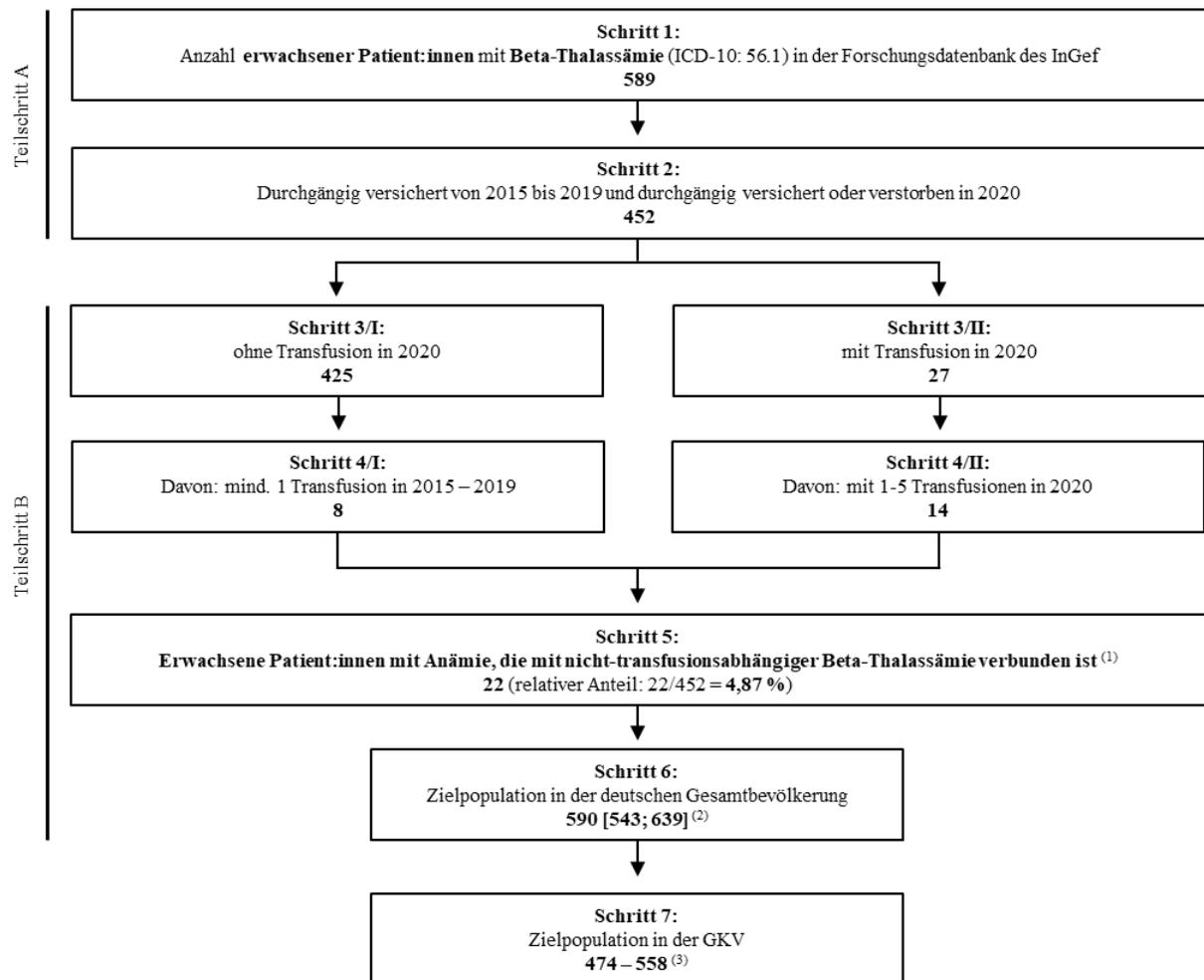
*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte 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 Patient:innen in der Zielpopulation**

Die Zielpopulation von Luspatercept im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst, wie im Abschnitt 3.2.1 beschrieben, erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist.

Grundlage für die Berechnung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation ist die im Abschnitt 3.2.3 beschriebene GKV-Routinedatenanalyse, um eine möglichst aktuelle und valide Patientenzahl abzuleiten. Weitere publizierte, valide Angaben liegen zum aktuellen Zeitpunkt für Deutschland nicht vor und Auswertungen aus Beta-Thalassämie-Registern sind bislang nicht möglich.

Die Herleitung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation erfolgt über die im Folgenden dargestellten Teilschritte A und B (s. auch Abbildung 3-3):



<sup>(1)</sup> Von der Zielpopulation ausgeschlossen wurden Patient:innen, die im gesamten Zeitraum von 2015 – 2020 keine EK-Transfusion benötigten (417 Patient:innen), sowie Patient:innen, die sechs oder mehr EK-Transfusionen innerhalb von 24 Wochen im Jahr 2020 benötigten und somit regelmäßig auf Transfusionen angewiesen sind (13 Patient:innen).

<sup>(2)</sup> Ausgehend von 12.112 erwachsenen Patient:innen mit Beta-Thalassämie (ICD-10 D56.1) in Deutschland (95 % KI: [11.154; 13.126]) [52].

<sup>(3)</sup> Ausgehend von einem Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtpopulation von 87,4 % im Jahr 2022 [59, 60].

Abbildung 3-3: Herleitung der Zielpopulation (erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist)

### A. Anzahl erwachsener Patient:innen mit Beta-Thalassämie (ICD-10 D56.1; Deutschland)

In Schritt A der Herleitung der Zielpopulation von Luspatercept wurde die Prävalenz erwachsener Patient:innen mit Beta-Thalassämie geschätzt. Das vorliegende Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst nur solche Patient:innen, die eine Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, aufweisen. Abweichend zur Vorgehensweise in Abschnitt 3.2.3, wurden daher für die Angabe der Zielpopulation von Luspatercept im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich behandlungsbedürftige Beta-Thalassämie-Patient:innen mit einer Anämie (z. B. moderate Formen der *Beta-Thalassaemia intermedia*) berücksichtigt. Da diese Patient:innen regelhaft mit dem Diagnosecode D56.1 erfasst werden,

wird als Ausgangsbasis für die Herleitung der Zielpopulation die Ein-Jahres-Prävalenz der Patient:innen mit dem Diagnosecode ICD-10 D56.1 („Beta-Thalassämie“) herangezogen.

Die vom InGef durchgeführten Auswertungen von GKV-Routinedaten beschränken sich bereits auf Patient:innen  $\geq 18$  Jahren, weshalb eine weitere Eingrenzung entsprechend der Zielpopulation auf Erwachsene nicht notwendig ist.

In der untersuchten Stichprobe der GKV-Routinedatenanalyse wurden 589 prävalente Patient:innen mit Beta-Thalassämie (ICD-10 D56.1) im Jahr 2020 identifiziert. Daraus ergibt sich eine Prävalenzrate von 17,45 (95 %-KI: [16,07; 18,91]) und eine absolute Anzahl von **12.112** erwachsenen Patient:innen mit Beta-Thalassämie (ICD-10 D56.1) in Deutschland (95 %-KI: [11.154; 13.126]).

NTDT-Patient:innen erhalten EK-Transfusionen in unregelmäßigen Abständen, um die Symptome der NTDT, insbesondere der Anämie, zu lindern und können daher auch über längere Zeiträume transfusionsfrei sein [1, 4]. Um diese unregelmäßigen Transfusionen erfassen zu können und ein möglichst umfängliches Bild des Transfusionsbedarfs der identifizierten Beta-Thalassämie-Patient:innen zu erhalten, wurden für alle weiteren Berechnungen nur solche Patient:innen der Stichprobe der GKV-Routinedatenanalyse herangezogen, die in den Jahren 2015 bis 2019 durchgängig versichert waren und im Jahr 2020 durchgängig versichert oder verstorben waren. Für diesen Zeitraum liegen vollständig verfügbare Angaben zu allen Patient:innen vor. Zudem kann ein Zeitraum von fünf Jahren als ausreichend lang betrachtet werden, um Aussagen über die Transfusionshäufigkeit von NTDT-Patient:innen treffen zu können.

Von den insgesamt 589 prävalenten Patient:innen mit Beta-Thalassämie (ICD-10 D56.1) im Jahr 2020 waren 452 Patient:innen in den Jahren 2015 bis 2020 durchgängig beobachtbar.

### **B. Anzahl erwachsener Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist (Deutschland)**

Im zweiten Schritt der Herleitung der Zielpopulation wird die Anzahl erwachsener Patient:innen mit Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, und daher nicht auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen sind, ermittelt. Aufgrund der eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten (siehe Abschnitt 3.2.2) können EK-Transfusionen als Surrogat für eine Therapiebedürftigkeit einer Anämie bei nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie herangezogen werden. Als Näherung werden daher im Rahmen der Kassendatenanalyse solche erwachsenen Beta-Thalassämie-Patient:innen identifiziert, die unregelmäßig mit EK-Transfusionen versorgt wurden.

Im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse wurde die Notwendigkeit von Transfusionen mithilfe der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) für EK-Transfusionen (OPS 8-800.c „Erythrozytenkonzentrat) bzw. der Sonder-PZN für EK-Transfusionen (02567484 „Erythrozytenkonzentrate ohne PZN“) bestimmt. Dabei wurden Daten aus den Jahren 2015 – 2020 herangezogen, die den maximalen Zeitraum vollständig verfügbarer Angaben

darstellen. Für die Bestimmung der anämischen, nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie Zielpopulation wurden folgende Patient:innen eingeschlossen:

- Patient:innen, die 1 bis 5 Transfusionen innerhalb von 24 Wochen im Jahr 2020 erhalten haben
- Patient:innen, die im Jahr 2020 keine Transfusion, aber in den Jahren 2015 bis 2019 mindestens eine Transfusion erhalten haben

Es wird davon ausgegangen, dass Beta-Thalassämie-Patient:innen ohne Anämie-bedingte Symptome nicht behandlungsbedürftig sind und diese somit über den Beobachtungszeitraum (2015 – 2020) keine Transfusionen erhalten haben. Wie in Abbildung 3-3 dargestellt, erhielten von den insgesamt 452 Patient:innen, die eine Beta-Thalassämie gemäß ICD-10 Diagnosecode D56.1 aufwiesen und im gesamten Zeitraum von 2015 – 2020 durchgängig beobachtbar waren, 425 Patient:innen (94,03 %) keine Transfusion im Jahr 2020. Von diesen Patient:innen benötigten innerhalb der Vorjahre (2015 – 2019) 8 Patient:innen (1,77 %) mindestens eine EK-Transfusion. Diese Patient:innen waren somit zu bestimmten Zeitpunkten behandlungsbedürftig, sind aber nicht auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen. Damit entsprechen diese nicht-transfusionsabhängigen Patient:innen der vorliegenden Zielpopulation von Luspatercept. Patient:innen ohne EK-Transfusionen in dem gesamten Zeitraum von 2015 – 2020 (417 Patient:innen (92,26 %)) werden aus der Zielpopulation ausgeschlossen.

Von den 27 Patient:innen mit mindestens einer EK-Transfusion im Jahr 2020 erhielten 13 Patient:innen (2,88 %) sechs oder mehr EK-Transfusionen innerhalb von 24 Wochen im Jahr 2020 und sind somit regelmäßig auf Transfusionen angewiesen und nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Demgegenüber lassen sich die weiteren 14 Patient:innen (3,10 %), die im Jahr 2020 1 – 5 EK-Transfusionen innerhalb von 24 Wochen erhielten, der vorliegenden Zielpopulation von Luspatercept zuordnen. So sind diese Patient:innen behandlungsbedürftig, allerdings nicht auf regelmäßige Transfusionen angewiesen.

Zusammengenommen werden in der vorliegenden Stichprobe somit 14 Patient:innen (3,10 %) mit 1 – 5 EK-Transfusionen innerhalb von 24 Wochen im Jahr 2020 und 8 Patient:innen (1,77 %) ohne Transfusionen im Jahr 2020 aber mindestens einer EK-Transfusion in den Jahren 2015 – 2019 der vorliegenden Zielpopulation zugeordnet. Diese 22 Patient:innen (4,87 %) waren zu bestimmten Zeitpunkten behandlungsbedürftig, sind aber nicht auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen und werden daher der Gruppe der anämischen NTDT-Patient:innen (der vorliegenden Zielpopulation) zugeordnet (vgl. Abbildung 3-3).

Aufgrund der geringen Patientenzahl und der generell limitierten Datenlage zu dieser Patientengruppe unterliegt diese Angabe einer gewissen Unsicherheit. Diese Unsicherheit wird durch mögliche Kodierfehler verstärkt, die aus der Systematik der verwendeten Kodier-Softwares resultieren können. So wird im Zuge der Kodierung unter dem Schlagwort „Beta-Thalassämie“ oftmals der Diagnosecode D56.1 vorgeschlagen. Folglich wird möglicherweise eine gewisse Anzahl an Patient:innen mit Beta-Thalassämie-Erbanlage ohne Erkrankungssymptome, die korrekterweise unter D56.3 („Thalassämie-Erbanlage, inkl.

Thalassämie (Beta) minor““) kodiert werden müsste, unter D56.1 kodiert. Diese Schlagwortsuche kann eine korrekte Kodierung als D56.3 somit beeinträchtigen.

Insgesamt liegt der Anteil der erwachsenen Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, bei **4,87 %**. Bezogen auf die in Schritt A ermittelte Anzahl der Patient:innen ergibt sich damit in Deutschland eine Anzahl von **543 bis 639 erwachsenen Patient:innen in der Zielpopulation** (vgl. Abbildung 3-3).

#### **Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation**

Der GKV-Anteil wurde berechnet als prozentualer Anteil der GKV-Versicherten<sup>5</sup> im Jahr 2022 sowie dem Bevölkerungsstand desselben Jahres nach Angaben von DESTATIS und GBE-Bund:

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

Der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtpopulation beträgt 87,4 % (73.675.956/84.270.625) [59, 60]. Für das vorliegende Anwendungsgebiet ergibt sich somit eine Anzahl von **474 bis 558 erwachsenen Patient:innen<sup>6</sup> 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 3-7 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 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Anzahl der Patienten in der GKV</b>
Luspatercept (Reblozyl®)	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Beträchtlich	474 – 558

<sup>5</sup> Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (2022: 73.675.956 Personen)

<sup>6</sup> Anzahl Patient:innen in der Zielpopulation von Luspatercept in der GKV („543–639“ × Anteil GKV-Patient:innen (87,4 %) = 474–558)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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 NTDT-Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (vgl. Abschnitt 3.2.4). Da sich aus den in Modul 4 C dargestellten Daten keine Hinweise auf einen zwischen Patientengruppen unterschiedlichen Zusatznutzen ergeben, erfolgt auch im vorliegenden Modul entsprechend keine weitere Aufteilung der Zielpopulation. Der Nachweis des Zusatznutzens ist in Modul 4 C detailliert dargestellt.

Auf Basis der Ergebnisse in Modul 4 C lässt sich insgesamt ein **beträchtlicher** Zusatznutzen für erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, feststellen.

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

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

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

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

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

Informationen zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs basieren auf Publikationen, die im Rahmen einer orientierenden Recherche am 12. Oktober 2022 identifi-

ziert wurden. Dabei wurden in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed und der Leitliniendatenbank AWMF insbesondere aktuelle Leitlinien und Publikationen mit Relevanz für den deutschen Versorgungskontext berücksichtigt.

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Für die Charakterisierung der Zielpopulation wurde die Fachinformation von Luspatercept (Reblozyl®) mit Stand Februar 2023 zugrunde gelegt.

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

Die Abschätzung zur Prävalenz und Inzidenz der Beta-Thalassämie stützt sich auf die vom InGef durchgeführte Analyse von GKV-Routinedaten analog dem Dossier zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Luspatercept als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) (Verfahrensnummer D-560). Die im Rahmen dieser Auswertung von Versichertendaten bestimmten Inzidenz- und Prävalenzrate wurde auf die Anzahl erwachsener Einwohner:innen in Deutschland im Jahr 2020 übertragen, um die Anzahl erwachsener Beta-Thalassämie-Patient:innen in der deutschen Gesamtbevölkerung für das Jahr 2020 zu berechnen. Für die Berechnung wurden folgende offizielle Statistiken des statistischen Bundesamtes (DESTATIS) herangezogen:

- Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Altersgruppen (18 Jahre und mehr) (Grundlage Zensus 2011).

### **Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation**

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

- Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Altersgruppen (Grundlage Zensus 2011)
- GKV-Versicherte: Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl)

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

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie eV. (DGHO) (2022): Beta Thalassämie. [Zugriff: 01.03.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@guideline/html/index.html>.
2. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (2023): Leitlinie AWMF 025/017 Thalassämien. [Zugriff: 01.03.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-017l\\_S1\\_Thalassaemien\\_2023-02\\_1.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-017l_S1_Thalassaemien_2023-02_1.pdf).
3. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A (2021): 2021 Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 4th Edition. [Zugriff: 24.02.2023]. URL: <https://thalassaemia.org.cy/de/tif-publications/guidelines-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-4th-edition-2021/>.
4. Taher A, Musallam K, Cappellini MD (2017): Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT). 2nd Edition. [Zugriff: 01.03.2023]. URL: <https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-clinical-management-of-non-transfusion-dependent-thalassaemias-updated-version/>.
5. Musallam KM, Cappellini MD, Viprakasit V, Kattamis A, Rivella S, Taher AT (2021): Revisiting the non-transfusion-dependent (NTDT) vs. transfusion-dependent (TDT) thalassaemia classification 10 years later. *Am J Hematol*; 96(2):E56-8.
6. Cappellini MD, Porter JB, Viprakasit V, Taher AT (2018): A paradigm shift on beta-thalassaemia treatment: How will we manage this old disease with new therapies? *Blood Rev*; 32(4):300-11.
7. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD (2018): Thalassaemia. *Lancet* (London, England); 391(10116):155-67.
8. Ribeil JA, Arlet JB, Dussiot M, Moura IC, Courtois G, Hermine O (2013): Ineffective erythropoiesis in beta -thalassaemia. *ScientificWorldJournal*; 2013:394295.
9. Origa R (2018): Beta-Thalassaemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al.: *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
10. United Kingdom Thalassaemia Society (UKTS) (2016): Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK. [Zugriff: 24.02.2023]. URL: <https://ukts.org/3d-flip-book/standards/>.
11. Dussiot M, Maciel TT, Fricot A, Chartier C, Negre O, Veiga J, et al. (2014): An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in  $\beta$ -thalassaemia. *Nature Medicine*; 20(4):398-407.
12. Suragani RNVS, Cadena SM, Cawley SM, Sako D, Mitchell D, Li R, et al. (2014): Transforming growth factor- $\beta$  superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nature Medicine*; 20(4):408-14.
13. World Health Organization (WHO) (2020): Health Topics Anaemia. [Zugriff: 17.01.2020]. URL: <http://www.who.int/topics/anaemia/en/>.
14. Shah FT, Sayani F, Trompeter S, Drasar E, Piga A (2019): Challenges of blood transfusions in  $\beta$ -thalassaemia. *Blood Reviews*; 37:100588.

15. Origa R (2017):  $\beta$ -Thalassemia. *Genet Med*; 19(6):609-19.
16. Kohne E (2011): Hämoglobinopathien. *Dtsch Arztebl International*; 108(31-32):532-40.
17. Farmakis D, Porter J, Taher A, Domenica Cappellini M, Angastiniotis M, Eleftheriou A, et al. (2022): 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. *HemaSphere*; 6(8):e732.
18. Vichinsky E, Neumayr L, Trimble S, Giardina PJ, Cohen AR, Coates T, et al. (2014): Transfusion complications in thalassemia patients: a report from the Centers for Disease Control and Prevention (CME). *Transfusion*; 54(4):972-81; quiz 1.
19. Thompson AA, Cunningham MJ, Singer ST, Neufeld EJ, Vichinsky E, Yamashita R, et al. (2011): Red cell alloimmunization in a diverse population of transfused patients with thalassaemia. *Br J Haematol*; 153(1):121-8.
20. Hattangadi SM, Wong P, Zhang L, Flygare J, Lodish HF (2011): From stem cell to red cell: regulation of erythropoiesis at multiple levels by multiple proteins, RNAs, and chromatin modifications. *Blood*; 118(24):6258-68.
21. Valent P, Büsche G, Theurl I, Uras IZ, Germing U, Stauder R, et al. (2018): Normal and pathological erythropoiesis in adults: from gene regulation to targeted treatment concepts. *Haematologica*; 103(10):1593-603.
22. Zivot A, Lipton JM, Narla A, Blanc L (2018): Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Molecular medicine (Cambridge, Mass)*; 24(1):11.
23. Sleiman J, Tarhini A, Bou-Fakhredin R, Saliba AN, Cappellini MD, Taher AT (2018): Non-Transfusion-Dependent Thalassemia: An Update on Complications and Management. *Int J Mol Sci*; 19(1)
24. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA (2013): Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica*; 98(6):833-44.
25. Taher AT, Musallam KM, Saliba AN, Graziadei G, Cappellini MD (2015): Hemoglobin level and morbidity in non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Cells Mol Dis*; 55(2):108-9.
26. Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, Taher AT (2022): Morbidity-free survival and hemoglobin level in non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia: a 10-year cohort study. *Ann Hematol*; 101:203-4.
27. Taher A, Viprakasit V, Cappellini MD, Sutcharitchan P, Ward R, Mahmoud D, et al. (2019): Development of a patient-reported outcomes symptom measure for patients with nontransfusion-dependent thalassemia (NTDT-PRO(©)). *Am J Hematol*; 94(2):171-6.
28. Haidar R, Mhaidli H, Taher AT (2010): Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia intermedia. *Eur Spine J*; 19(6):871-8.
29. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2020): Reblozyl® 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 14.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Rivella S (2012): The role of ineffective erythropoiesis in non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev*; 26 Suppl 1(0 1):S12-5.
31. Musallam KM, Vitrano A, Meloni A, Pollina SA, Karimi M, El-Beshlawy A, et al. (2021): Survival and causes of death in 2,033 patients with non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. *Haematologica*; 106(9):2489-92.

32. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT (2021): Variations in hemoglobin level and morbidity burden in non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. *Ann Hematol*; 100(7):1903-5.
33. Cappellini MD, Kattamis A, Viprakasit V, Sutcharitchan P, Pariseau J, Laadem A, et al. (2019): Quality of life in patients with  $\beta$ -thalassemia: A prospective study of transfusion-dependent and non-transfusion-dependent patients in Greece, Italy, Lebanon, and Thailand. *American Journal of Hematology*; 94(10):E261-E4.
34. Khoury B, Musallam KM, Abi-Habib R, Bazzi L, Ward ZA, Succar J, et al. (2012): Prevalence of depression and anxiety in adult patients with  $\beta$ -thalassemia major and intermedia. *Int J Psychiatry Med*; 44(4):291-303.
35. Musallam KM, Khoury B, Abi-Habib R, Bazzi L, Succar J, Halawi R, et al. (2011): Health-related quality of life in adults with transfusion-independent thalassaemia intermedia compared to regularly transfused thalassaemia major: new insights. *Eur J Haematol*; 87(1):73-9.
36. Atwa ZT, Wahed WYA (2019): The impact of illness perception and socio-clinico-demographic factors on perceived quality of life in children and adolescents with thalassaemia intermedia. *Pediatr Blood Cancer*; 66(7):e27735.
37. Taher AT, Musallam KM, El-Beshlawy A, Karimi M, Daar S, Belhoul K, et al. (2010): Age-related complications in treatment-naïve patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*; 150(4):486-9.
38. Thalassaemia International Federation (TIF) (2020): A Normal Life by Miriam Lauria. [Zugriff: 24.02.2023]. URL: <https://thalassaemia.org.cy/de/patients-stories/a-normal-life-by-miriam-lauria/>.
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2022): Real stories from people living with thalassaemia. [Zugriff: 24.02.2023]. URL: <https://www.cdc.gov/ncbddd/thalassaemia/stories.html>.
40. Taher AT, Cappellini MD (2018): How I manage medical complications of  $\beta$ -thalassaemia in adults. *Blood*; 132(17):1781-91.
41. Paul Ehrlich Institut (PEI) (2021): Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2020 Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG. [Zugriff: 01.03.2023]. URL: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2020.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2020.pdf?__blob=publicationFile&v=3).
42. 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.
43. Bundesärztekammer (BÄK) (2020): Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten Gesamtnovelle 2020. [Zugriff: 24.02.2023]. URL: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien\\_BAEK\\_zur\\_Therapie\\_mit\\_Blutkomponenten\\_und\\_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle\\_2020.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf).
44. Bundesärztekammer (2017): Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie). [Zugriff: 01.03.2023]. URL: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliH\\_Lese.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliH_Lese.pdf).

45. Vichinsky E (2016): Non-transfusion-dependent thalassemia and thalassemia intermedia: epidemiology, complications, and management. *Curr Med Res Opin*; 32(1):191-204.
46. Novartis Europharm Limited (2006): EXJADE® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 24.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
47. Novartis Pharma GmbH (2003): Desferal®; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 24.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Luspatercept (Beta-Thalassämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. [Zugriff: 24.02.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3857/2020-08-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Luspatercept-beta-Thalassaemie.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3857/2020-08-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Luspatercept-beta-Thalassaemie.pdf).
49. Celgene GmbH (2020): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Modul 3A Luspatercept (Reblozyl®). [Zugriff: 01.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3854/2020-07-27\\_Modul3A\\_Luspatercept.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3854/2020-07-27_Modul3A_Luspatercept.pdf).
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Luspatercept (β-Thalassämie). [Zugriff: 24.02.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4661/2021-01-21\\_AM-RL-XII\\_Luspatercept\\_D-560\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4661/2021-01-21_AM-RL-XII_Luspatercept_D-560_BAnz.pdf).
51. Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) (2022): Studienbericht Epidemiologie und Charakteristika von Patienten mit Beta-Thalassämie in Deutschland - Zusatzanalyse.
52. Statistisches Bundesamt (2022): Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen ab 2011. [Zugriff: 24.02.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>.
53. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ (2011): Optimal management of β thalassaemia intermedia. *British Journal of Haematology*; 152(5):512-23.
54. Cario H, Stahnke K, Kohne E (1999): Beta-Thalassämie in Deutschland. Ergebnisse der kooperativen Beta-Thalassämie-Studie. (beta-Thalassämie in Deutschland. Ergebnisse der kooperativen beta-Thalassämie-Studie.). *Klin Padiatr*; 211(6):431-7.
55. Cario H, Stahnke K, Sander S, Kohne E (2000): Epidemiological situation and treatment of patients with thalassemia major in Germany: results of the German multicenter beta-thalassemia study. *Ann Hematol*; 79(1):7-12.
56. National Haemoglobinopathy Registry (2022): Annual Data Report 2020/21. [Zugriff: 24.02.2023]. URL: [https://nhr.mdsas.com/wp-content/uploads/2022/03/NHR\\_DataReport2021.pdf](https://nhr.mdsas.com/wp-content/uploads/2022/03/NHR_DataReport2021.pdf).
57. Kohne E, Kleihauer E (2010): Hemoglobinopathies: a longitudinal study over four decades. *Dtsch Arztebl Int*; 107(5):65-71.
58. Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) (2020): Studienbericht Epidemiologie und Charakteristika von Patienten mit Beta-Thalassämie in Deutschland.
59. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2023): Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2022. [Zugriff: 17.03.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2022.html?view=main[Print].

60. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) (2023): Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe. [Zugriff: 17.03.2023]. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=81983305&p\\_sprache=D&p\\_help=&p\\_indnr=249&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=81983305&p_sprache=D&p_help=&p_indnr=249&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=).

### 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 3-4 bis 3-14 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Kontinuierlich in Zyklen: Einmal alle drei Wochen	17,4	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Kontinuierlich: An fünf bis sieben Tagen pro Woche	260,7 – 365	1
<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:in und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

#### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer des zu bewertenden Arzneimittels Luspatercept (Reblozyl®) in Tabelle 3-8 basieren auf der Fachinformation von Reblozyl® [1].

Luspatercept wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist [1].

Bei der Indikation Beta-Thalassämie handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Da in der Fachinformation 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 (365 Tage) angenommen.

Basierend auf der Fachinformation wird Luspatercept einmal alle drei Wochen als subkutane Injektion verabreicht. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich folglich 17,4 Behandlungszyklen à drei Wochen (= 365 Tage / 21 Tage), wobei Luspatercept an jeweils einem Behandlungstag pro Zyklus verabreicht wird (= 17,4 Behandlungen × 1 Behandlungstag). Die Verabreichung in 17,4 Behandlungszyklen à drei Wochen stellt die maximale Anzahl an Behandlungen pro Patient:in pro Jahr dar. Die tatsächliche Anzahl an Behandlungen pro Patient:in pro Jahr kann aufgrund der Angaben in der Fachinformation von Reblozyl® zur Limitation des Hb-Wertes patientenindividuell geringer sein.

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie***

Im Rahmen der Niederschrift zum Beratungsgespräch nach § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-292, hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie, festgelegt [2].

Gemäß G-BA stehen zur Behandlung der nicht-transfusionsabhängigen Anämie aufgrund von Beta-Thalassämie bezogen auf den Zulassungsstatus grundsätzlich die Chelatbildner Deferasirox, Deferipron und Deferoxamin zur Verfügung [2]. Deferasirox ist bei nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie jedoch nur zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung angezeigt, wenn eine Deferoxamin-Therapie kontraindiziert oder unangemessen ist [3]. Deferipron ist als Monotherapie nur zur Therapie der Eisenüberlast bei Patient:innen mit Thalassaemia major indiziert, wenn eine aktuelle Chelattherapie kontraindiziert oder ungeeignet ist [4]. Aus diesem Grund werden in den folgenden Abschnitten ausschließlich Kosten einer Chelattherapie mit Deferoxamin aufgeführt.

### ***Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten***

Wie vom G-BA dargelegt, richtet sich die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten nach dem individuellen Bedarf der Patient:innen. Daher sind konkrete Angaben zum Behandlungsmodus und zu den Behandlungstagen pro Patient:in pro Jahr nicht möglich.

### ***Chelattherapie***

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer der Chelattherapie mit Deferoxamin in Tabelle 3-8 basieren auf der Fachinformation von Deferoxaminmesilat [5].

Demnach erfolgt die Behandlung mit Deferoxamin fünf bis sieben Mal pro Woche, verabreicht über einen Zeitraum von 8-12 Stunden oder über einen Zeitraum von 24 Stunden, um eine höhere Eisenelimination zu erreichen. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer für Deferoxamin angegeben wird und es sich bei der Behandlung mit Deferoxamin um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Folglich ergeben sich insgesamt 260,7 (= 365 Tage / 7 Tage × 5 Behandlungen) bis 365 Behandlungen (= 365 Tage / 7 Tage × 7 Behandlungen), wobei jede

Behandlung mit Deferoxamin 1 Tag in Anspruch nimmt. Dies resultiert in 260,7 bis 365 Behandlungstagen pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: 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®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Kontinuierlich in Zyklen: Einmal alle drei Wochen	17,4
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Patientenindividuell	Patientenindividuell
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Kontinuierlich: An fünf bis sieben Tagen pro Woche	260,7 – 365
<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:in und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	17,4	1. Therapiejahr	
			<u>1. Zyklus:</u> 77 mg <sup>(1)</sup> (≙ 1 DSF à 75 mg + 1 DSF à 25 mg) <u>2. Zyklus:</u> 61,6 mg – 77 mg <sup>(1)</sup> (≙ 1 DSF à 75 mg – 1 DSF à 75 mg + 1 DSF à 25 mg) <u>Ab 3. Zyklus:</u> 46,2 mg – 96,25 mg <sup>(1)</sup> (≙ 2 DSF à 25 mg – 1 DSF à 75 mg + 1 DSF à 25 mg)	850,08 mg – 1.636,25 mg (≙ 2 DSF à 75 mg + 31,8 DSF à 25 mg – 17,4 DSF à 75 mg + 17,4 DSF à 25 mg)
			Folgetherapiejahre	
			46,2 mg – 96,25 mg <sup>(1)</sup> (≙ 2 DSF à 25 mg – 1 DSF à 75 mg + 1 DSF à 25 mg)	803,88 mg – 1.674,75 mg (≙ 34,8 DSF à 25 mg – 17,4 DSF à 75 mg + 17,4 DSF à 25 mg)

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>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Bedarfsgerechte Transfusions-therapie mit Erythrozyten-konzentraten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Patientenindividuell	Patientenindividuell	Patientenindividuell
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche		
		260,7	2.156 mg – 6.468 mg <sup>(2)</sup> ( $\cong$ 1 DSF à 2 g + 1 DSF à 0,5 g – 3 DSF à 2 g + 1 DSF à 0,5 g)	562.069,20 mg – 1.686.207,60 mg ( $\cong$ 260,7 DSF à 2 g + 260,7 DSF à 0,5 g – 782,1 DSF à 2 g + 260,7 DSF à 0,5 g)
		Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche		
		365	1.540 mg – 4.620 mg <sup>(2)</sup> ( $\cong$ 1 DSF à 2 g – 2 DSF à 2 g + 2 DSF à 0,5 g)	562.100 mg – 1.686.300 mg ( $\cong$ 365 DSF à 2 g – 730 DSF à 2 g + 730 DSF à 0,5 g)
<sup>(1)</sup> Basierend auf den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Luspatercept 0,6 – 1,25 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen. Diesem Umstand wurde in Form einer Spanne Rechnung getragen. <sup>(2)</sup> Basierend auf den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene durchschnittliche Tagesdosis Deferoxamin 20 – 60 mg/kg Körpergewicht, wobei Deferoxamin fünf bis sieben Mal pro Woche gegeben werden sollte. Diesem Umstand wurde in Form einer Spanne Rechnung getragen. DSF: Durchstechflasche				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 Jahresverbrauchs pro Patient:in notwendigen Angaben in Tabelle 3-10, wie Dosierung und Anwendungsfrequenz der jeweiligen Präparate, basieren auf den entsprechenden Fachinformationen und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient:in und Jahr [1, 5]. Der Jahresverbrauch pro Patient:in wird in Milligramm und Anzahl an Durchstechflaschen (DSF) angegeben. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten wird jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungs-

kombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen.

### ***Zu bewertendes Arzneimittel***

Die empfohlene Anfangsdosis von Luspatercept ist 1,0 mg/kg Körpergewicht (KG), verabreicht einmal alle drei Wochen [1].

Basierend auf den Angaben in der Fachinformation beträgt die minimale Dosis 0,6 mg/kg KG und die maximale Dosis 1,25 mg/kg KG. Die möglichen Dosisstufen sind durch Dosierungen in Höhe von 0,6 mg/kg KG, 0,8 mg/kg KG, 1,0 mg/kg KG und 1,25 mg/kg KG definiert.

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 [6]. Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, weisen jedoch ein geringeres Körpergewicht auf als der vom G-BA angenommene Standardpatient. Der Durchschnittspatient aus der pivotalen Zulassungsstudie BEYOND wies ein Körpergewicht von 61 kg auf, wohingegen der Standardpatient gemäß Vorgehen des G-BA mit 77 kg angesetzt wird. Resultierend aus dieser Überschätzung des Körpergewichts, sind sowohl der dargestellte Verbrauch von Luspatercept pro Patient:in als auch die Arzneimittelkosten für Luspatercept pro Patient:in als überschätzt anzusehen.

Bei Patient:innen, die nach  $\geq 2$  aufeinanderfolgenden Dosen (6 Wochen) der gleichen Dosisstufe (ohne Transfusionen, d. h. mindestens 3 Wochen nach der letzten Transfusion) kein Ansprechen erreichen oder das Ansprechen nicht aufrechterhalten können, wobei Ansprechen als ein Anstieg des Vordosis-Hb-Spiegels um  $\geq 1$  g/dl gegenüber dem Ausgangswert definiert ist, ist die Dosis um eine Dosisstufe zu erhöhen. Die Dosis darf nicht über die maximale Dosis von 1,25 mg/kg alle 3 Wochen hinaus erhöht werden.

Im Falle eines Hb-Anstiegs  $> 2$  g/dl im Vergleich zum Vordosis-Hb-Wert innerhalb von 3 Wochen ohne Transfusion ist die Reblozyl<sup>®</sup>-Dosis um eine Dosisstufe zu reduzieren. Ist der Hb-Wert ohne Transfusion für mindestens 3 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-Werts im Vergleich zum Vordosis-Hb-Wert ( $> 2$  g/dl innerhalb von 3 Wochen ohne Transfusion), ist nach der Dosisverzögerung eine Dosisreduktion um eine Stufe zu erwägen. Die Dosis darf nicht unter 0,6 mg/kg gesenkt werden.

### ***1. Therapiejahr***

Gemäß Fachinformation liegt die empfohlene Anfangsdosis von Luspatercept bei 1,0 mg/kg KG. Eine Dosissteigerung ist nicht häufiger als alle sechs Wochen, eine Dosisreduktion maximal alle drei Wochen angezeigt. Im ersten Therapiejahr ergibt sich gemäß Fachinformation im ersten Behandlungszyklus folglich ein durchschnittlicher Verbrauch von 77 mg (= 1,0 mg/kg KG  $\times$  77 kg) Luspatercept pro Patient:in. Dies entspricht einem tatsächlichen

Verbrauch von einer Durchstechflasche Luspatercept à 75 mg und einer Durchstechflasche Luspatercept à 25 mg. Im zweiten Behandlungszyklus werden in der unteren Dosierungsspanne nach einer möglichen Dosisreduktion um eine Dosisstufe durchschnittlich 61,6 mg ( $= 0,8 \text{ mg/kg KG} \times 77 \text{ kg}$ ) und in der oberen Dosierungsspanne weiterhin durchschnittlich 77 mg ( $= 1,0 \text{ mg/kg KG} \times 77 \text{ kg}$ ) Luspatercept pro Patient:in verabreicht. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von einer Durchstechflasche Luspatercept à 75 mg bis zu einer Durchstechflasche Luspatercept à 75 mg und einer Durchstechflasche Luspatercept à 25 mg. Erst ab dem dritten Behandlungszyklus werden die minimale Dosis von 0,6 mg/kg KG und die maximale Dosis von 1,25 mg/kg KG erreicht: In der unteren Dosierungsspanne werden nach einer möglichen Dosisreduktion um eine weitere Dosisstufe durchschnittlich 46,2 mg ( $= 0,6 \text{ mg/kg KG} \times 77 \text{ kg}$ ) und in der oberen Dosierungsspanne nach einer möglichen Dosiserhöhung um eine Dosisstufe durchschnittlich 96,25 mg ( $= 1,25 \text{ mg/kg KG} \times 77 \text{ kg}$ ) Luspatercept pro Patient:in verabreicht. Entsprechend werden in der unteren Dosierungsspanne zwei Durchstechflaschen à 25 mg und in der oberen Dosierungsspanne eine Durchstechflasche Luspatercept à 75 mg und eine Durchstechflasche Luspatercept à 25 mg benötigt.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch im ersten Therapiejahr 850,08 mg ( $= 1 \text{ Gabe} \times 77 \text{ mg} + 1 \text{ Gabe} \times 61,6 \text{ mg} + 15,4 \text{ Gaben} \times 46,2 \text{ mg}$ ) bis zu 1.636,25 mg ( $= 2 \text{ Gaben} \times 77 \text{ mg} + 15,4 \text{ Gaben} \times 96,25 \text{ mg}$ ) Luspatercept pro Patient:in. Dies entspricht 2 Durchstechflaschen à 75 mg und 31,8 Durchstechflaschen à 25 mg [ $= 1 \text{ Gabe} \times (1 \text{ Durchstechflasche} \text{ à } 75 \text{ mg} + 1 \text{ Durchstechflasche} \text{ à } 25 \text{ mg}) + 1 \text{ Gabe} \times 1 \text{ Durchstechflasche} \text{ à } 75 \text{ mg} + 15,4 \text{ Gaben} \times 2 \text{ Durchstechflaschen} \text{ à } 25 \text{ mg}$ ] bis zu 17,4 Durchstechflaschen à 75 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 25 mg [ $= 17,4 \text{ Gaben} \times (1 \text{ Durchstechflasche} \text{ à } 75 \text{ mg} + 1 \text{ Durchstechflasche} \text{ à } 25 \text{ mg})$ ].

### *Folgetherapiejahre*

In den Folgetherapiejahren sind die minimale Dosis in Höhe von 0,6 mg/kg KG und die maximale Dosis in Höhe von 1,25 mg/kg KG über alle 17,4 Behandlungszyklen als Dosierungsspanne anzusetzen. Folglich werden in der unteren Dosierungsspanne durchschnittlich 46,2 mg ( $= 0,6 \text{ mg/kg KG} \times 77 \text{ kg}$ ) und in der oberen Dosierungsspanne durchschnittlich 96,25 mg ( $= 1,25 \text{ mg/kg KG} \times 77 \text{ kg}$ ) Luspatercept pro Patient:in pro Zyklus verabreicht. Das entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von zwei Durchstechflaschen Luspatercept à 25 mg bis zu einer Durchstechflasche Luspatercept à 75 mg und einer Durchstechflasche Luspatercept à 25 mg je Gabe.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch in den Folgetherapiejahren 803,88 mg ( $= 17,4 \text{ Gaben} \times 46,2 \text{ mg}$ ) bis zu 1.674,75 mg ( $= 17,4 \text{ Gaben} \times 96,25 \text{ mg}$ ) Luspatercept pro Patient:in. Dies entspricht 34,8 Durchstechflaschen à 25 mg ( $= 17,4 \text{ Gaben} \times 2 \text{ Durchstechflaschen} \text{ à } 25 \text{ mg}$ ) bis zu 17,4 Durchstechflaschen à 75 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 25 mg [ $= 17,4 \text{ Gaben} \times (1 \text{ Durchstechflasche} \text{ à } 75 \text{ mg} + 1 \text{ Durchstechflasche} \text{ à } 25 \text{ mg})$ ].

Der im ersten Therapiejahr anfallende Verbrauch kann aufgrund der zugelassenen Dosierung und Dosisanpassungen die Grenzen der dargestellten jährlichen Verbrauchsspanne in den Folgetherapiejahren nicht erreichen.

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie***

#### *Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten*

Wie vom G-BA dargelegt, richtet sich die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten nach dem individuellen Bedarf der Patient:innen. Daher sind konkrete Angaben zum Verbrauch pro Patient:in pro Jahr nicht möglich.

#### *Chelattherapie*

Die empfohlene durchschnittliche Tagesdosis Deferoxamin liegt in der Regel zwischen 20 und 60 mg/kg KG [5]. Deferoxaminmesilat sollte fünf bis sieben Mal pro Woche angewendet werden.

Die Dosierung von Deferoxamin erfolgt patientenindividuell anhand des Körpergewichts. Gemäß dem Vorgehen des G-BA wird hierzu der Unisex-Standardpatient mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg angesetzt [6].

#### Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche:

Bei Gabe an fünf Tagen pro Woche werden in der unteren Dosierungsspanne durchschnittlich 2.156 mg ( $= 20 \text{ mg/kg} \times 77 \text{ kg} \times 7 \text{ Tage} / 5 \text{ Tage}$ ) und in der oberen Dosierungsspanne durchschnittlich 6.468 mg ( $= 60 \text{ mg/kg} \times 77 \text{ kg} \times 7 \text{ Tage} / 5 \text{ Tage}$ ) Deferoxamin pro Patient:in pro Behandlungstag verabreicht. Das entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von einer Durchstechflasche Deferoxamin à 2 g und einer Durchstechflasche Deferoxamin à 0,5 g bis zu drei Durchstechflaschen Deferoxamin à 2 g und einer Durchstechflasche Deferoxamin à 0,5 g pro Behandlungstag.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch 562.069,20 mg ( $= 260,7 \text{ Behandlungstage} \times 2.156 \text{ mg}$ ) bis zu 1.686.207,60 mg ( $= 260,7 \text{ Behandlungstage} \times 6.468 \text{ mg}$ ) Deferoxamin pro Patient:in. Dies entspricht 260,7 Durchstechflaschen à 2 g und 260,7 Durchstechflaschen à 0,5 g [ $= 260,7 \text{ Behandlungstage} \times (1 \text{ Durchstechflasche à } 2 \text{ g} + 1 \text{ Durchstechflasche à } 0,5 \text{ g})$ ] bis zu 782,1 Durchstechflaschen à 2 g und 260,7 Durchstechflaschen à 0,5 g [ $= 260,7 \text{ Behandlungstage} \times (3 \text{ Durchstechflaschen à } 2 \text{ g} + 1 \text{ Durchstechflasche à } 0,5 \text{ g})$ ].

#### Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche:

Bei Gabe an sieben Tagen pro Woche werden in der unteren Dosierungsspanne durchschnittlich 1.540 mg ( $= 20 \text{ mg/kg} \times 77 \text{ kg}$ ) und in der oberen Dosierungsspanne durchschnittlich 4.620 mg ( $= 60 \text{ mg/kg} \times 77 \text{ kg}$ ) Deferoxamin pro Patient:in pro Behandlungstag verabreicht. Das entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von einer Durchstechflasche Deferoxamin à 2 g bis zu zwei Durchstechflaschen Deferoxamin à 2 g und zwei Durchstechflaschen Deferoxamin à 0,5 g pro Behandlungstag.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch 562.100 mg ( $= 365 \text{ Behandlungstage} \times 1.540 \text{ mg}$ ) bis zu 1.686.300 mg ( $= 365 \text{ Behandlungstage} \times 4.620 \text{ mg}$ ) Deferoxamin pro Patient:in. Dies entspricht 365 Durchstechflaschen à 2 g ( $= 365 \text{ Behandlungstage} \times 1 \text{ Durchstechflasche à } 2 \text{ g}$ ) bis zu 730 Durchstechflaschen à 2 g und 730 Durchstechflaschen à 0,5 g [ $= 365 \text{ Behandlungstage} \times (2 \text{ Durchstechflaschen à } 2 \text{ g} + 2 \text{ Durchstechflaschen à } 0,5 \text{ g})$ ].

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: 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®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	REBLOZYL® 75 mg Pulver z.Herst.e.Injekt.-Lsg.Dsfl. 1 St   75 mg PZN: 16167009 AVP: 3.974,30 €	3.588,84 € [2,00 € <sup>(1)</sup> ; 383,46 € <sup>(3)</sup> ]
	REBLOZYL® 25 mg Pulver z.Herst.e.Injekt.-Lsg.Dsfl. 1 St   25 mg PZN: 16166990 AVP: 1.357,97 €	1.228,15 € [2,00 € <sup>(1)</sup> ; 127,82 € <sup>(3)</sup> ]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Patientenindividuell	Patientenindividuell
Chelattherapie (Deferoxamin)  Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	DEFEROXAMINMESILAT 2 g Plv.z.Her.e.Inj.o.Inf.-Lsg. 10 St   2 g PZN: 12543295 AVP: 588,82 €	559,41 € [2,00 € <sup>(1)</sup> ; 27,41 € <sup>(2)</sup> ]
	DEFEROXAMINMESILAT 0,5 g Plv.z.Her.e.Inj.-/Inf.-L. 10 St   500 mg PZN: 10274508 AVP: 155,68 €	146,83 € [2,00 € <sup>(1)</sup> ; 6,85 € <sup>(2)</sup> ]
Stand Lauer-Taxe: 01.03.2023 <sup>(1)</sup> Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V <sup>(2)</sup> Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V <sup>(3)</sup> Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; PZN = Pharmazentralnummer; AVP = Apothekenverkaufspreis		

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

### Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-11 aufgeführten Präparate wurden der Lauer-Taxe zum 01.03.2023 entnommen. Tabelle 3-11 bildet die Apothekenverkaufspreise (AVP) (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ab. Sofern zutreffend, wurden folgende Abschläge von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Temporärer Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (6 % für patentfreie, nicht festbetrags-geregelte Arzneimittel); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel)
- Temporärer Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V (12 % für patentgeschützte, nicht festbetrags-geregelte Arzneimittel, 5 % für Arzneimittel mit Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V und bisher abgelöstem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 Satz 1)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %)

Die aufgeführten Abschläge wurden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden Originalpackungen, die in der Lauer-Taxe gelistet und in Vertrieb sind, mit Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für die Verwendung im Krankenhaus zugelassen sind oder (re-)importiert wurden, wurden nicht berücksichtigt. Ebenfalls nicht berücksichtigt werden Packungen, die laut Fachinformation für das Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wurde jeweils die kostengünstigste Packung oder Packungskombination, die zur Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauches notwendig sind, für die gesetzliche Krankenversicherung herangezogen. Mit den Preisen in Tabelle 3-11 wurden alle nachstehenden Kalkulationen durchgeführt.

### ***Zu bewertendes Arzneimittel***

#### *Reblozyl® 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (PZN: 16167009)*

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) gemäß § 78 (3a) Satz 1 Arzneimittelgesetz (AMG) beträgt 3.195,47 € für eine Packung mit einer Durchstechflasche à 75 mg Inhalt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 3.974,30 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) [7]. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V in Höhe von derzeit 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1b SGB V in Höhe von 12 % ( $\cong$  383,46 €) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Produkte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 3.588,84 € (= 3.974,30 € - 2,00 € - 383,46 €).

#### *Reblozyl® 25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (PZN: 16166990)*

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) gemäß § 78 (3a) Satz 1 Arzneimittelgesetz (AMG) beträgt 1.065,16 € für eine Packung mit einer Durchstechflasche à 25 mg Inhalt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 1.357,97 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) [7]. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V in Höhe von derzeit 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1b SGB V in Höhe von 12 % ( $\cong$  127,82 €) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen

Unternehmers für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Produkte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 1.228,15 € (= 1.357,97 € - 2,00 € - 127,82 €).

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie***

#### *Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten*

Die Kosten für eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten fallen patientenindividuell an und sind mit Hilfe von Tabelle 3-11 nicht sinnvoll darstellbar.

#### *Chelattherapie*

#### *Deferoxaminmesilat 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung (PZN: 12543295)*

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) beträgt 456,80 € für eine Packung mit 10 Durchstechflaschen à 2 g Inhalt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 588,82 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) [7]. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V in Höhe von derzeit 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 6 % ( $\cong$  27,41 €) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentfreie, nicht festbetragsregelte Produkte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 559,41 € (= 588,82 € - 2,00 € - 27,41 €).

#### *Deferoxaminmesilat 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung (PZN: 10274508)*

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) beträgt 114,20 € für eine Packung mit 10 Durchstechflaschen à 0,5 g Inhalt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 155,68 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) [7]. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V in Höhe von derzeit 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 6 % ( $\cong$  6,85 €) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentfreie, nicht festbetragsregelte Produkte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 146,83 € (= 155,68 € - 2,00 € - 6,85 €).

### **Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie**

In diesem Abschnitt werden in Tabelle 3-12 die Jahrestherapiekosten pro Patient:in für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-10 und den jeweiligen Kosten aus Tabelle 3-11 ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr berechnen sich dabei aus den Kosten pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert

mit dem Jahresverbrauch in Packungen<sup>7</sup>. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresverbrauch dividiert durch die Anzahl an Einheiten (Durchstechflaschen) pro Packung. Bei dieser Kalkulation wurden jeweils die Packungen und Packungsgrößenkombinationen verwendet, welche den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisieren.

Tabelle 3-12: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>(1)</sup>	Jahresverbrauch pro Patient in Packungen <sup>(2)</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr <sup>(3)</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Luspatercept (Reblozyl®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	REBLOZYL® 75 mg Pulver z.Herst.e.Injekt.-Lsg.Dsfl. 1 St   75 mg PZN: 16167009 AVP: 3.974,30 €	3.588,84 €	<u>1. Therapiejahr:</u> Untere Spanne: 2 DSF (2 Packungen) Obere Spanne: 17,4 DSF (17,4 Packungen)  <u>Folgetherapiejahre:</u> Untere Spanne: - Obere Spanne: 17,4 DSF (17,4 Packungen)	7.177,68 €  62.445,82 €  - 62.445,82 €
	REBLOZYL® 25 mg Pulver z.Herst.e.Injekt.-Lsg.Dsfl. 1 St   25 mg PZN: 16166990 AVP: 1.357,97 €	1.228,15 €	<u>1. Therapiejahr:</u> Untere Spanne: 31,8 DSF (31,8 Packungen) Obere Spanne: 17,4 DSF (17,4 Packungen)  <u>Folgetherapiejahre:</u> Untere Spanne: 34,8 DSF (34,8 Packungen) Obere Spanne: 17,4 DSF (17,4 Packungen)	39.055,17 €  21.369,81 €  42.739,62 €  21.369,81 €
	<i>Spanne Luspatercept 1. Therapiejahr:</i>			46.232,85 € – 83.815,63 €

<sup>7</sup> Dargestellt ist, falls zutreffend, jeweils die auf zwei Nachkommastellen gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt jedoch mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.

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

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>(1)</sup>	Jahresverbrauch pro Patient in Packungen <sup>(2)</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr <sup>(3)</sup>
	<i>Spanne Luspatercept Folgetherapiejahre:</i>			42.739,62 € – 83.815,63 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Bedarfsgerechte Transfusions-therapie mit Erythrozytenkonzentraten	Patientenindividuell	Patientenindividuell	Patientenindividuell	Patientenindividuell
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	DEFEROXAMINMES ILAT 2 g Plv.z.Her.e.Inj.o.Inf.-Lsg. 10 St   2 g PZN: 12543295 AVP: 588,82 €	559,41 €	<u>Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche:</u> Untere Spanne: 260,7 DSF (26,07 Packungen) Obere Spanne: 782,1 DSF (78,21 Packungen)  <u>Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche:</u> Untere Spanne: 365 DSF (36,5 Packungen) Obere Spanne: 730 DSF (73 Packungen)	14.583,82 €  43.751,46 €  20.418,47 €  40.836,93 €
	DEFEROXAMINMES ILAT 0,5 g Plv.z.Her.e.Inj.-/Inf.-L. 10 St   500 mg PZN: 10274508 AVP: 155,68 €	146,83 €	<u>Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche:</u> Untere Spanne: 260,7 DSF (26,07 Packungen) Obere Spanne: 260,7 DSF (26,07 Packungen)  <u>Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche:</u> Untere Spanne: - Obere Spanne: 730 DSF (73 Packungen)	3.827,86 €  3.827,86 €  -  10.718,59 €
	<i>Spanne Chelattherapie bei Gabe an 5 Tagen pro Woche:</i>			18.411,68 € – 47.579,32 €
	<i>Spanne Chelattherapie bei Gabe an 7 Tagen pro Woche:</i>			20.418,47 € – 51.555,52 €

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>(1)</sup>	Jahresverbrauch pro Patient in Packungen <sup>(2)</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr <sup>(3)</sup>
<p><sup>(1)</sup> Vgl. Tabelle 3-11</p> <p><sup>(2)</sup> Vgl. Tabelle 3-10</p> <p><sup>(3)</sup> Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen</p> <p>PZN: Pharmazentralnummer; AVP: Apothekenverkaufspreis; DSF: Durchstechflasche</p>				

### 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 3-13 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 3-13: 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®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Nicht zutreffend	-	-
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Bereitstellung einer Infusionspumpe	Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche	
			1	260,7
			Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche	
			1	365

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß der G-BA-Modulvorlage sind lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen.

#### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Laut der Fachinformation zu Luspatercept (Reblozyl®) muss vor jeder Luspatercept-Verabreichung der Hämoglobinspiegel der Patient:in bestimmt und der Blutdruck überwacht werden [1]. Da es sich bei diesen Untersuchungen jedoch um Routineuntersuchungen handelt, stellen die Untersuchungen gemäß der G-BA-Modulvorlage keine zusätzlichen GKV-Leistungen dar.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie***Chelattherapie*

Gemäß der Fachinformation zu Deferoxamin (Deferoxaminmesilat) wird Deferoxamin in Abhängigkeit des Serum-Ferritinspiegels gegeben [5]. Folglich muss der Serum-Ferritinspiegel regelmäßig bestimmt werden. Da es sich bei dieser Untersuchung jedoch um eine Routineuntersuchung handelt, stellt die Untersuchung gemäß der G-BA-Modulvorlage keine zusätzliche GKV-Leistung dar. Weiterhin geht aus der Fachinformation hervor, dass die langsame subkutane Infusion von Deferoxamin unter Verwendung einer tragbaren, leichten Infusionspumpe als wirksam und für ambulante Patient:innen als besonders geeignet gilt, wobei die Zusammensetzung von Deferoxaminmesilat keine subkutane Bolusinjektion erlaubt. Laut Fachinformation sollte die Infusion zudem über einen Zeitraum von 8-12 Stunden oder über einen Zeitraum von 24 Stunden verabreicht werden [5]. Für die Behandlung der Zielpopulation mit Deferoxamin entstehen folglich zusätzlich notwendige GKV-relevante Kosten für die Bereitstellung einer Infusionspumpe.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Bereitstellung einer Infusionspumpe, bspw. PZN: 09717461	174,23 €

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

Von der Leistungspflicht der GKV umfasste Hilfsmittel sind im Hilfsmittelverzeichnis nach § 139 SGB V aufgeführt. Dabei sind zum einen Pumpen zur Infusions-/Arzneimitteltherapie, mechanisch, hydraulisch, pneumatisch, chemisch zur einmaligen Verwendung unter Produktart 03.29.07.0 gelistet [8]. Zum anderen sind Pumpen zur Infusions-/Arzneimitteltherapie, elektromotorisch, netzunabhängig unter Produktart 03.29.09.0 gelistet.

Beispielhaft ist in Tabelle 3-14 die Infusionspumpe FOLFusor SV 4 (PZN: 09717461, Hilfsmittel-Nr. 03.29.07.0074) aufgeführt, welche zur einmaligen Verwendung bestimmt und laut Hersteller Baxter Deutschland GmbH ausdrücklich für die Verabreichung von Deferoxamin getestet ist [9]. Gemäß § 127 SGB V schließen Krankenkassen, ihre Landesverbände oder Arbeitsgemeinschaften Verträge mit Leistungserbringern über die Einzelheiten der Versorgung mit Hilfsmitteln ab – auch über die Preise. Da die Verträge nicht öffentlich zugänglich sind und stark divergieren können, ist eine allgemeingültige Bezifferung der Kosten nicht möglich. Zum 01.03.2023 ist jedoch für oben genannte Pumpe in der Lauer-Taxe ein Apothekeneinkaufspreis i. H. v. 1.800,00 € für 12 Stück gelistet (dies entspricht 150,00 € pro Pumpe) und in Online-Apotheken, wie Doc Morris, wird die oben genannte Infusionspumpe zu einem Apothekenverkaufspreis in Höhe von 174,23 € pro Infusionspumpe ausgebaut [10].

Weitere Leistungen, die aus den Fachinformationen zu Reblozyl® und Deferoxaminmesilat hervorgehen, bleiben an dieser Stelle unberücksichtigt, da es sich lediglich um Empfehlungen und nicht um zwingend durchzuführende Leistungen handelt [1, 5].

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in)

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®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Nicht zutreffend	-
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Bereitstellung einer Infusionspumpe	Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche
			45.421,76 €
			Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche
			63.593,95 €

### Sonstige GKV-Leistungen

Die Angabe der Kosten sonstiger GKV-Leistungen basiert auf der aktuellen Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Luspatercept sowie der Fachinformation zu Deferoxaminmesilat im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie [1, 5]. Die Bezeichnung der Leistung sowie die Kosten pro Einheit sind in Tabelle 3-16 aufgeführt. Die Kosten werden der sogenannten Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“) entnommen [11]. Die daraus resultierenden Kosten für sonstige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr sind in Tabelle 3-17 dargestellt.

#### Zu bewertendes Arzneimittel

Nach der aktuell gültigen Anlage 3 Teil 7 b „Preisbildung für Reblozyl®-Lösungen“ der Hilfstaxe vom 1. März 2022 sind die pauschalen Zuschläge wie folgt abzurechnen:

- Gemäß Ziffer 1: *„Für Reblozyl®-Lösungen ist abweichend von Anlage 3 Teil 7 Ziffer 7. für die Herstellung pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 Euro abrechnungsfähig.“<sup>8</sup>*

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

##### Chelattherapie

Nach der aktuell gültigen Anlage 3 Teil 7 „Preisbildung für sonstige parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe vom 1. März 2022 sind die pauschalen Zuschläge wie folgt abzurechnen:

- Gemäß Ziffer 6 *„Für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 54,00 Euro abrechnungsfähig.“*
- Gemäß Ziffer 8: *„Als sonstige parenterale Lösungen sind abrechnungsfähig Injektionslösungen mit dem Wirkstoff a. Deferoxamin, wenn sie zur Befüllung von Medikamentenpumpen bestimmt sind [...].“*

Tabelle 3-16: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Anwendung

Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung gemäß Anlage 3 Teil 7 b Ziffer 1 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen	100,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung gemäß Anlage 3 Teil 7 Ziffern 6 und 8 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen	54,00 €

<sup>8</sup> Entsprechend der aktuellen Praxis des G-BA wird der aktuell gültige Arbeitspreis von 100€ dargestellt.

Tabelle 3-17: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl der Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Luspatercept (Reblozyl®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung gemäß Anlage 3 Teil 7 b Ziffer 1 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen	1. Therapiejahr			
		100,00 €	1	17,4	1.740,00 €
		Folgetherapiejahre			
		100,00 €	1	17,4	1.740,00 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	-	-	-	-	-
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung gemäß Anlage 3 Teil 7 Ziffern 6 und 8 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen	Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche			
		54,00 €	1	260,7	14.077,80 €
		Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche			
		54,00 €	1	365	19.710,00 €

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: 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®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	1. Therapiejahr			
		46.232,85 € – 83.815,63 €	-	1.740,00 €	47.972,85 € – 85.555,63 €
		Folgetherapiejahre			
		42.739,62 € – 83.815,63 €	-	1.740,00 €	44.479,62 € – 85.555,63 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bedarfsgerechte Transfusions-therapie mit Erythrozytenkonzentraten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Patienten-individuell	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Patienten-individuell
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche			
		18.411,68 € – 47.579,32 €	45.421,76 €	14.077,80 €	77.911,24 € – 107.078,88 €
		Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche			
		20.418,47 € – 51.555,52 €	63.593,95 €	19.710,00 €	103.722,42 € – 134.859,47 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

#### **Versorgungskontext**

Luspatercept ist in Teilanwendungsgebiet C indiziert zur Anwendung bei erwachsenen Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist. Die in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Patientenzahlen schließen alle Patient:innen ein, die für eine Behandlung mit Luspatercept in Frage kommen. Der Anteil von Luspatercept an den künftigen Verordnungen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist abhängig von verschiedenen Faktoren, wie beispielsweise der Verträglichkeit und Kontraindikationen sowie der Patientenpräferenz. Eine quantitative Aussage zu den Versorgungsanteilen gestaltet sich daher schwierig. Aus diesem Grund wird im Folgenden qualitativ diskutiert, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebietes zu erwarten sind.

#### **Kontraindikationen**

Gemäß Fachinformation von Reblozyl® ist Luspatercept in den folgenden Fällen kontraindiziert [1]:

- Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile
- Bei Schwangerschaft
- Patient:innen, die eine Behandlung zur Kontrolle des Wachstums von Herden extramedullärer Hämatopoese benötigen

Von einem gehäuftem Auftreten von Unverträglichkeiten gegenüber dem Wirkstoff ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht auszugehen, sodass durch diese Kontraindikation keine relevante Einschränkung der Anwendungshäufigkeit zu erwarten ist. Herde extramedullärer Hämatopoese wurden in der pivotalen Studie (inklusive der offenen Studienphase) unter Luspatercept-Behandlung bei insgesamt 8/134 (6,0 %) der NTDT-Patient:innen festgestellt. Der Versorgungsanteil ist folglich eher geringer als die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an gesetzlich versicherten Patient:innen in der Zielpopulation.

### **Therapieabbrüche**

Aus dem deutschen Versorgungskontext stehen keine Daten zur Verfügung, welche eine Abschätzung der Therapieabbrüche ermöglichen. In der pivotalen Studie BEYOND waren Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse während der Behandlung mit Luspatercept selten (vgl. Modul 4 C, Abschnitt 4.3.1.3.1.9). Während der Studie BEYOND brachen 3,1 % der Patient:innen die Luspatercept-Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses vorzeitig ab; im Placebo-Arm lag die Abbruchrate im gleichen Zeitraum bei 8,2 %.

Aufgrund der niedrigen Abbruchrate ist dieser Aspekt zur Prognose der Versorgungsanteile von Luspatercept aller Voraussicht nach vernachlässigbar.

### **Patientenpräferenzen**

Mit Luspatercept steht erstmals ein Arzneimittel zur aktiven Behandlung von Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, zur Verfügung. NTDT-Patient:innen steht neben einer supportiven Chelattherapie lediglich die Therapie mit unregelmäßig verabreichten EK-Transfusionen zur Verfügung [12]. Aufgrund der in Abschnitt 3.2.2 beschriebenen Limitationen stellt die Chelat- und Transfusionstherapie nur eine unzureichende therapeutische Maßnahme für Patient:innen mit NTDT dar [13].

Als Konsequenz ist davon auszugehen, dass sich der Großteil der erwachsenen Patient:innen für die Aufnahme der Therapie mit Luspatercept entscheiden wird. Eine Reduktion der Versorgungsanteile für Luspatercept ist aufgrund von Patientenpräferenzen daher nicht zu erwarten.

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Bei der Beta-Thalassämie handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die eine kontinuierliche Therapie bzw. Kontrolle notwendig macht. Die Behandlung der Beta-Thalassämie findet überwiegend im ambulanten Bereich statt, in einigen Fällen werden die EK-Transfusionen jedoch auch im stationären Bereich verabreicht.

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. In Anbetracht der im Vergleich zur Applikationsfrequenz kurzen Verweildauer der Beta-Thalassämie-Patient:innen im Krankenhaus, ist daher von einer vorwiegenden Verordnung von Luspatercept im ambulanten Bereich auszugehen.

### **Fazit**

Luspatercept ist in Teilanwendungsgebiet C indiziert zur Anwendung bei erwachsenen Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist. Die Anzahl der in dieser Indikation betroffenen Patient:innen in Deutschland wurde in Abschnitt 3.2.4 ermittelt und liegt für die GKV-Population bei 474 – 558 Patient:innen.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist Luspatercept das einzige Arzneimittel, das zur gezielten Behandlung Erwachsener mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden

ist, eingesetzt werden kann. Es bestehen nur wenige Kontraindikationen oder andere Gründe, die die Anwendbarkeit von Luspatercept einschränken. Sollten auf absehbare Zeit keine neuen Arzneimittel in der gleichen Indikation zugelassen werden, ist daher damit zu rechnen, das Luspatercept auch weiterhin bei einem Großteil der Patient:innen 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. Auf Basis der oben genannten Gründe ist der Versorgungsanteil aber eher geringer als die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-Versicherten Patient:innen in der Zielpopulation. Eine Abschätzung zur Änderung der Jahrestherapiekosten ist auf Grund der qualitativen Diskussion der Versorgungsanteile 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 in diesem Abschnitt beziehen sich auf die Angaben der jeweiligen Fachinformationen.

#### **Angaben zum Verbrauch**

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zum Verbrauch wurden jeweils den Fachinformationen von Reblozyl® und Deferoxaminmesilat entnommen. Bei körperrgewicht-

abhängigen Dosierungen wurde der Standardpatient gemäß Mikrozensus 2017 (bezogen auf [www.destatis.de](http://www.destatis.de)) zugrunde gelegt.

### **Angaben zu Kosten der Arzneimittel**

Für die Ermittlung der Apothekenabgabepreise für Reblozyl<sup>®</sup> und Deferoxaminmesilat sowie für die Berechnung der Kosten für die GKV wurden die Arzneimittelpreisverordnung und gesetzlich vorgeschriebene Rabatte nach § 130 Abs. 1a SGB V und nach § 130a Abs. 1 und 1b SGB V herangezogen. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 01.03.2023 aus der Lauer-Taxe.

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

Die Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen wurden jeweils den Fachinformationen von Reblozyl<sup>®</sup> und Deferoxaminmesilat entnommen. Die entsprechenden Kosten stammen aus der Lauer-Taxe. Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen wurden der sogenannten Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3) entnommen.

### **Angaben zu Jahrestherapiekosten**

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der vorherigen Daten aus den Abschnitten 3.3.1 – 3.3.5 ermittelt.

### **Angaben zu Versorgungsanteilen**

Die Angaben zu Versorgungsanteilen wurden der Fachinformation von Reblozyl<sup>®</sup>, dem Studienbericht der pivotalen Studie BEYOND 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. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2020): Reblozyl® 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 14.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-292 - Luspatercept zur Behandlung nicht transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Beta-Thalassämie.
3. Novartis Europharm Limited (2006): EXJADE® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 24.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Lipomed GmbH (2018): Deferipron Lipomed 500 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2022 [Zugriff: 24.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. DEMO Pharmaceuticals GmbH (2013): Deferoxaminmesilat 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2017 [Zugriff: 01.03.2023]. URL: <https://www.demopharmagmbh.com/>.
6. Statistisches Bundesamt (2018): Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 01.03.2023]. 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).
7. Bundesregierung (1980): Arzneimittelpreisverordnung (AMPreis V) vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), zuletzt geändert durch Art. 6 G v. 9.12.2020 I 2870. [Zugriff: 01.03.2023]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.
8. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2023): Hilfsmittelverzeichnis. [Zugriff: 24.02.2023]. URL: <https://hilfsmittel.gkv-spitzenverband.de/home/verzeichnis/45d10433-eb9f-4a6d-ad89-f9fdebfb7c5a%2F51e36782-0921-41dd-8575-60bf578c67f9>.
9. Baxter Deutschland GmbH (2022): Baxter INFusor. Die Elastomerpumpe. [Zugriff: 17.03.2023]. URL: <https://ecatalog.baxter.com/ecatalog/loadResource.blob?bid=20002949>.
10. DocMorris A (2022): Übersicht Folfusor SV 4 DEHP-frei tragb.Elastomer. [Zugriff: 24.02.2023]. URL: <https://www.docmorris.de/folfusor-sv-4-dehpfrei-tragbelastomer/09717461>.
11. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2022): Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen; Stand 1. März 2022. Anlage 3 Teil 7: Preisbildung für sonstige parenterale Lösungen. [Zugriff: 24.02.2023]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertr\\_aege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).

12. Taher A, Musallam K, Cappellini MD (2017): Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT). 2nd Edition. [Zugriff: 01.03.2023]. URL: <https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-clinical-management-of-non-transfusion-dependent-thalassaemias-updated-version/>.
13. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A (2021): 2021 Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 4th Edition. [Zugriff: 24.02.2023]. URL: <https://thalassaemia.org.cy/de/tif-publications/guidelines-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-4th-edition-2021/>.

### **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 Fachinformation von Luspatercept (Reblozyl®) entnommen [1].

#### **Anforderungen an 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 / eine Ärztin 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 Patient:innen 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 3 Wochen.

Bei Patient:innen, die nach  $\geq 2$  aufeinanderfolgenden Dosen (6 Wochen) der gleichen Dosisstufe (ohne Transfusionen, d. h. mindestens 3 Wochen nach der letzten Transfusion) kein Ansprechen erreichen oder das Ansprechen nicht aufrechterhalten können, wobei Ansprechen als ein Anstieg des Vordosis-Hb-Spiegels um  $\geq 1$  g/dl gegenüber dem Ausgangswert definiert ist, ist die Dosis um eine Dosisstufe zu erhöhen (siehe Tabelle 3-19). Die Dosis darf nicht über die maximale Dosis von 1,25 mg/kg alle 3 Wochen hinaus erhöht werden.

*Erhöhung auf die nächste Dosisstufe*

Die Erhöhung der Dosis auf die nächste Dosisstufe bei Beta-Thalassämie auf Grundlage der aktuellen Dosis ist in der nachfolgenden Tabelle 3-19 angegeben.

Tabelle 3-19: Erhöhung auf die nächste Dosisstufe bei Beta-Thalassämie

<b>Aktuelle Dosis</b>	<b>Erhöhte Dosis</b>
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

\*Nur bei nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie

*Dosisreduktion und Dosisverzögerung*

Im Falle eines Hb-Anstiegs  $> 2$  g/dl im Vergleich zum Vordosis-Hb-Wert innerhalb von 3 Wochen ohne Transfusion ist die Reblozyl<sup>®</sup>-Dosis um eine Dosisstufe zu reduzieren.

Ist der Hb-Wert ohne Transfusion für mindestens 3 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-Werts im Vergleich zum Vordosis-Hb-Wert ( $> 2$  g/dl innerhalb von 3 Wochen ohne Transfusion), ist nach der Dosisverzögerung eine Dosisreduktion um eine Stufe zu erwägen.

Die Dosis darf nicht unter 0,6 mg/kg gesenkt werden.

Die reduzierten Dosen während der Behandlung mit Luspatercept bei Beta-Thalassämie sind in der nachfolgenden Tabelle 3-20 aufgeführt.

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

<b>Aktuelle Dosis</b>	<b>Reduzierte Dosis</b>
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

\*Nur bei nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie

*Dosisänderung aufgrund von Nebenwirkungen*

Anweisungen für Behandlungsunterbrechungen oder Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Luspatercept-Behandlung sind in der nachfolgenden Tabelle 3-21 aufgeführt.

Tabelle 3-21: Anweisungen für Dosisänderungen

<b>Behandlungsbedingte Nebenwirkungen*</b>	<b>Anweisungen für diese Dosis</b>
Nebenwirkungen Grad 2 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation), einschließlich Hypertonie Grad 2 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung unterbrechen</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis nach Besserung der Nebenwirkung oder Rückbildung zum Ausgangsniveau</li> </ul>
Hypertonie Grad $\geq 3$ (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung unterbrechen</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit einer reduzierten Dosis gemäß der Anleitung zur Dosisreduktion, sobald der Blutdruck eingestellt ist</li> </ul>
Andere persistierende Nebenwirkungen Grad $\geq 3$ (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung unterbrechen</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis oder einer reduzierten Dosis gemäß der Anleitung zur Dosisreduktion nach Besserung der Nebenwirkung oder Rückbildung zum Ausgangsniveau</li> </ul>
Herde extramedullärer Hämatopoese (EMH), die schwerwiegende Komplikationen verursachen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung abbrechen</li> </ul>

\* Grad 1: leicht; Grad 2: mittelschwer; Grad 3: schwer und Grad 4: lebensbedrohlich.

### *Versäumte Dosen*

Falls eine geplante Anwendung der Behandlung versäumt oder verzögert wurde, erhält der oder die Patient:in so bald wie möglich Reblozyl<sup>®</sup> und die Dosisgabe wird wie verordnet fortgesetzt mit mindestens 3 Wochen Abstand zwischen den Dosen.

### *Patient:innen mit Verlust des Ansprechens*

Wenn Patient:innen nicht mehr auf Reblozyl<sup>®</sup> 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 (siehe Tabelle 3-19).

### *Behandlungsabbruch*

Die Behandlung mit Reblozyl<sup>®</sup> ist abzubrechen, wenn Patient:innen nach 9 Wochen Behandlung (3 Dosen) mit der höchsten Dosis keinen Anstieg des Hb-Werts gegenüber dem Ausgangswert verzeichnen, ohne dass Transfusionen gegeben wurden, 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<sup>®</sup>-Lösung subkutan in den Oberarm, Oberschenkel oder Bauch zu injizieren. Das genaue, für den oder die Patient:in 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. Dazu sollte die gleiche Körperstelle auf der gegenüberliegenden Seite des Körpers verwendet 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.

### ***Gegenanzeigen***

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft
- Patient:innen, die eine Behandlung zur Kontrolle des Wachstums von Herden extramedullärer Hämatopoese benötigen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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

#### ***Rückverfolgbarkeit***

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

#### ***Thromboembolische Ereignisse***

Bei Patient:innen mit Beta-Thalassämie wurden thromboembolische Ereignisse (TEE) bei 3,6 % (8/223) der mit Luspatercept behandelten transfusionsabhängigen Patient:innen in der doppelblinden Phase der pivotalen Studie und bei 0,7 % (1/134) der nicht-transfusionsabhängigen Patient:innen in der offenen Phase der pivotalen Studie berichtet. Berichtete TEE umfassten tiefe Venenthrombose (TVT), Pfortaderthrombose, Lungenembolien, ischämischen Schlaganfall und oberflächliche Thrombophlebitis (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Alle Patient:innen mit TEE waren splenektomiert und wiesen mindestens einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung von TEE auf (z. B. Vorgeschichte von Thrombozytose oder gleichzeitige Anwendung einer Hormonersatztherapie). Das Auftreten von TEE korrelierte

nicht mit erhöhten Hb-Spiegeln. Der mögliche Nutzen der Behandlung mit Luspatercept sollte gegen das potenzielle Risiko von TEE bei Beta-Thalassämie-Patient:innen mit Splenektomie und mit anderen Risikofaktoren für die Entwicklung von TEE abgewogen werden. Eine Thromboseprophylaxe gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien sollte bei Patient:innen mit Beta-Thalassämie mit höherem Risiko in Betracht gezogen werden.

#### *Herde extramedullärer Hämatopoese*

Bei Patient:innen mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie wurden bei 6,3 % (6/96) der in der pivotalen Studie mit Luspatercept behandelten Patient:innen EMH-Herde festgestellt. Eine Rückenmarkskompression aufgrund von EMH-Herden trat bei 1,0 % (1/96) der mit Luspatercept behandelten Patient:innen auf. Im offenen Teil der Studie wurden bei 2 weiteren Patient:innen EMH-Herde festgestellt, somit bei insgesamt 8/134 (6,0 %) der Patient:innen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patient:innen mit EMH-Herden kann es während der Behandlung zu einer Verschlimmerung dieser Herde und zu Komplikationen kommen. Die Anzeichen und Symptome können je nach anatomischer Lokalisation variieren. Die Patient:innen sollten zu Beginn und während der Behandlung auf Symptome und Anzeichen von EMH-Herden oder auf durch EMH-Herde bedingte Komplikationen überwacht und entsprechend den klinischen Leitlinien behandelt werden. Bei schwerwiegenden Komplikationen durch EMH-Herde muss die Behandlung mit Luspatercept abgebrochen werden.

#### *Erhöhter Blutdruck*

In kontrollierten klinischen Studien bei Beta-Thalassämie verzeichneten Patient:innen, die Luspatercept erhielten, einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks von 5 mm Hg gegenüber dem Ausgangswert. Bei Patient:innen mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, die mit Luspatercept behandelt wurden, wurde in den ersten 12 Monaten der Behandlung eine erhöhte Inzidenz von Hypertonie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Behandlung darf nur begonnen werden, wenn der Blutdruck adäquat eingestellt ist. Der Blutdruck sollte vor jeder Luspatercept-Anwendung überwacht werden. Eine Anpassung oder Verzögerung der Luspatercept-Dosis kann erforderlich sein und die Patient:innen sollten gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien für Hypertonie behandelt werden (siehe Tabelle 3-21). Der potenzielle Nutzen einer Behandlung mit Reblozyl® muss bei anhaltender Hypertonie oder bei Verschlimmerung einer bereits bestehenden Hypertonie neu bewertet werden.

#### *Traumatische Frakturen*

Bei Patient:innen mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie wurden bei 8,3% (8/96) der mit Luspatercept behandelten Patient:innen traumatische Frakturen beobachtet. Die Patient:innen müssen über das Risiko traumatischer Frakturen aufgeklärt werden.

#### *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 3 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 (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Zur Anwendung von Reblozyl® bei schwangeren Frauen liegen bislang keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Reblozyl® ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). 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 laktierender Ratten nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

***Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen***

Reblozyl® hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Reaktionsfähigkeit bei der Ausführung dieser Aufgaben kann aufgrund des Risikos von Ermüdung, Vertigo, Schwindelgefühl oder Synkope beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patient:innen sollten daher angewiesen werden, vorsichtig zu sein, bis sie etwaige Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kennen.

**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 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**Dauer der Haltbarkeit***Nicht angebrochene Durchstechflasche*

4 Jahre.

*Nach der Rekonstitution*

Bei Aufbewahrung in der Originalverpackung wurde die chemische und physikalische Stabilität des rekonstituierten Arzneimittels für bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur ( $\leq 25^\circ\text{C}$ ) oder für bis zu 24 Stunden bei  $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$  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  $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$  nicht überschreiten dürfen.

Frieren Sie die rekonstituierte Lösung nicht ein.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern ( $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ ).

Nicht einfrieren.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

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

Reblozyl<sup>®</sup> muss vor der Verabreichung vorsichtig rekonstituiert werden. Aggressives Schütteln ist zu vermeiden.

*Die Rekonstitution des Arzneimittels*

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

Die erforderliche Anzahl an Reblozyl<sup>®</sup>-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.

*Die folgenden Schritte sind bei der Rekonstitution zu befolgen:*

1. Entfernen Sie den farbigen Verschluss von der Durchstechflasche und wischen Sie diese oben mit einem Alkoholtupfer ab.

2. Reblozyl<sup>®</sup> 25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Geben Sie 0,68 ml WFI in die Durchstechflasche unter Verwendung einer Spritze mit geeigneter Skalierung und einer Nadel, mit der der Strahl direkt auf das lyophilisierte Pulver gerichtet wird. Eine Minute stehen lassen. Eine Einzeldosis-Durchstechflasche von 25 mg ergibt mindestens 0,5 ml Luspatercept 50 mg/ml.

Reblozyl<sup>®</sup> 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Geben Sie 1,6 ml WFI in die Durchstechflasche unter Verwendung einer Spritze mit geeigneter Skalierung und einer Nadel, mit der der Strahl direkt auf das lyophilisierte Pulver gerichtet wird. Eine Minute stehen lassen. Eine Einzeldosis-Durchstechflasche von 75 mg ergibt mindestens 1,5 ml Luspatercept 50 mg/ml.

3. Entsorgen Sie die zur Rekonstitution verwendete Nadel und Spritze. Verwenden Sie sie nicht für die subkutane Injektion.
4. Schwenken Sie die Durchstechflasche in einer kreisförmigen Bewegung vorsichtig 30 Sekunden lang. Danach stoppen Sie die Schwenkbewegung und lassen die Durchstechflasche für 30 Sekunden aufrecht ruhen.
5. Prüfen Sie die Durchstechflasche auf nicht gelöstes Pulver in der Lösung. Wenn nicht gelöstes Pulver vorhanden ist, wiederholen Sie Schritt 4, bis das Pulver vollständig gelöst ist.
6. Drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf und schwenken Sie sie in dieser Position für 30 Sekunden. Drehen Sie die Durchstechflasche wieder in die aufrechte Position und lassen Sie sie für 30 Sekunden ruhen.
7. Wiederholen Sie Schritt 6 sieben weitere Male, um die vollständige Rekonstitution des Produkts an den Seiten der Durchstechflasche zu gewährleisten.
8. Untersuchen Sie die zubereitete Lösung vor der Verabreichung visuell. Nach ordnungsgemäßer Mischung ist die rekonstituierte Reblozyl<sup>®</sup>-Lösung eine farblose, leicht gelbliche, klare bis leicht schillernde Lösung ohne sichtbare Schweb- und Fremdpartikel. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn nicht gelöstes Produkt oder Schweb- und Fremdpartikel sichtbar sind.

9. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht unverzüglich verwendet wird, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation zu Lagerbedingungen.

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patient:innen 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 Abschnitt 2.8 des EPAR 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 Patient:innen 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 BMS 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 3 Monaten nach Absetzen der Behandlung auftritt.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patient:innen 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:

Tabelle 3-22: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Thromboembolische Ereignisse (TTE) (nur in der Beta-Thalassämie-Population mit Splenektomie)	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> Abschnitte 4.2, 4.4, und 4.8 der Fachinformation Abschnitte 2 und 4 der Gebrauchsinformation <b>Rechtlicher Status:</b> Luspatercept unterliegt der Verschreibungspflicht.	Keine. <sup>(1)</sup>
Herde extramedullärer Hämatopoese (in der Beta-Thalassämie-Population)	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> Abschnitte 4.3, 4.4, und 4.8 der Fachinformation Abschnitte 2 der Gebrauchsinformation <b>Rechtlicher Status:</b> Luspatercept unterliegt der Verschreibungspflicht	Keine. <sup>(1)</sup>
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Hämatologische Malignitäten (inkl. AML)	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> Abschnitte 4.2 und 5.3 der Fachinformation <b>Rechtlicher Status:</b> Luspatercept unterliegt der Verschreibungspflicht.	Keine. <sup>(1)</sup>
Off-label-Anwendung in pädiatrischen Patient:innen (Entwicklungstoxizität von Luspatercept)	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> Abschnitte 4.1, 4.2 und 5.3 der Fachinformation Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation <b>Rechtlicher Status:</b> Luspatercept unterliegt der Verschreibungspflicht.	Keine. <sup>(1)</sup>
Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.6 der Fachinformation Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation <b>Rechtlicher Status:</b> Luspatercept unterliegt der Verschreibungspflicht.	Patientenkarte für Patientinnen, die mit Reblozyl® (Luspatercept) behandelt werden Checkliste für die Behandlung mit Reblozyl® (Luspatercept)
Knochenfrakturen (nur bei Patient:innen mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie)	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation <b>Rechtlicher Status:</b> Luspatercept unterliegt der Verschreibungspflicht	Keine. <sup>(1)</sup>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Fehlende Informationen</b>		
Langfristige Sicherheit	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine. <b>Rechtlicher Status:</b> Luspatercept unterliegt der Verschreibungspflicht.	Keine. <sup>(1)</sup>
<sup>(1)</sup> Die beschriebenen Routinemaßnahmen zur Risikominimierung sind ausreichend, um die Sicherheitsbedenken von Luspatercept zu bewältigen.  AML = akute myeloische Leukämie; TTE = thromboembolische Ereignisse		

Die in Tabelle 3-22 dargestellten Risikominimierungsmaßnahmen werden in Deutschland umfassend umgesetzt. Die Maßnahmen beinhalten im Einzelnen:

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

Die in Tabelle 3-22 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 3-22) folgt den EU-RMP-Vorgaben und wird in Abstimmung mit der nationalen Behörde vorgenommen.

*Implementierung der Informations- und Schulungsmaterialien*

Es wurden 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 wurden. 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 BMS erstellten Internetseite (<https://www.bms.com/de/our-medicines.html#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<sup>®</sup> (Luspatercept) behandelt werden
- Checkliste für die Behandlung mit Reblozyl<sup>®</sup> (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 Patient:innen 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 Fachinformation oder dem EPAR abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Luspatercept bekannt [1, 2].

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patient:innen 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 Fachinformation und der EPAR.

### **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. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2020): Reblozyl® 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 14.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2023): Assessment report REBLOZYL. International non-proprietary name: luspatercept. Procedure No. EMEA/H/C/004444/II/0009. [Zugriff: 21.03.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/reblozyl-h-c-4444-ii-0009-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/reblozyl-h-c-4444-ii-0009-epar-assessment-report-variation_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 3-23 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 3-23 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 3-23: 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	Bestimmung des Hämoglobinspiegels	„Vor jeder Reblozyl-Anwendung muss der Hämoglobinspiegel (Hb-Spiegel) der Patienten bestimmt werden.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	Ja
2	Überwachung des Blutdrucks	„Der Blutdruck sollte vor jeder Luspatercept-Anwendung überwacht werden.“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)	Ja
Hb: Hämoglobin			

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

Die Angaben entstammen der Fachinformation von Reblozyl® mit Stand vom Februar 2023.

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, 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 3-23 bei.*

Die Anwendung von Reblozyl® setzt gemäß Fachinformation ausschließlich regelhafte zwingend erforderliche Leistungen voraus, die gegenwärtig vom Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) vollständig abgebildet werden [1, 2]. Die zugehörigen Gebührenordnungspositionen gemäß EBM der in Tabelle 3-23 aufgeführten zwingend erforderlichen Leistungen sind der nachfolgenden Übersicht zu entnehmen.

Tabelle 3-24: Zwingend erforderliche ärztliche Leistungen gemäß aktuell gültiger Fachinformation und zugehörige Gebührenordnungspositionen gemäß des EBM

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Gebührenordnungsposition gemäß EBM	Leistung gemäß EBM
1	Bestimmung des Hämoglobinspiegels	32038	Hämoglobin
2	Überwachung des Blutdrucks	01436	Konsultationspauschale

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

Den zuvor dargestellten Angaben liegt die EBM-Version des 1. Quartals 2023 zugrunde [2].

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

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

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. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2020): Reblozyl® 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 14.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2023): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 1. Quartal 2023. [Zugriff: 24.02.2023]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_1.\\_Quartal\\_2023.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2023.pdf).