

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 B

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

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

Stand: 11.05.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	39
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	47
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	58
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	58
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	63
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	68
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	81
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	83
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	86
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	88
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	90
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	90
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	97
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	98
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	100
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	102
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	103
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	104
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	105
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	107

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation von MDS gemäß WHO-Klassifikation 2016 [24].....	16
Tabelle 3-2: Prognosesystem IPSS-R gemäß Greenberg et al. 2012 [7]	21
Tabelle 3-3: Inzidenz der MDS in Deutschland.....	40
Tabelle 3-4: Prävalenz der MDS in Deutschland.....	41
Tabelle 3-5: Vorausberechnung der Inzidenz und Prävalenz von MDS in Deutschland.....	42
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	43
Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl an Patient:innen in der Zielpopulation	44
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	46
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
Tabelle 3-13: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	72
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	76
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	78
Tabelle 3-17: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Anwendung	80
Tabelle 3-18: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Patient pro Jahr.....	80
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	81
Tabelle 3-20: Erhöhung auf die nächste Dosisstufe bei MDS	91
Tabelle 3-21: Dosisreduktionen für Luspatercept bei MDS	91
Tabelle 3-22: Anweisungen für Dosisänderungen	92
Tabelle 3-23: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR.....	100
Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	105

Tabelle 3-25: Zwingend erforderliche ärztliche Leistungen gemäß aktuell gültiger
Fachinfor-mation und zugehörige Gebührenordnungspositionen gemäß des EBM 106

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Auswirkungen der Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS und korrespondierende Therapieziele	28
Abbildung 3-2: Therapiealgorithmus der Niedrigrisiko-MDS.....	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
AML	akute myeloische Leukämie
AML-MRC	<i>Acute Myeloid Leukemia with Myelodysplasia-Related Changes</i>
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ANC	<i>Absolute Neutrophil Count</i> (absolute Neutrophilenzahl)
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ASR	Altersstandardisierte Rate
ATG	Antithymozytenglobulin
AVP	Apothekenverkaufspreis
BÄK	Bundesärztekammer
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMS	Bristol-Myers Squibb
BNHO	Berufsverband Niedergelassener Hämatologen und Onkologen
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
CsA	Cyclosporin A
DGTI	Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie
DSF	Durchstechflasche
EB	<i>Excess Blasts</i> (Blastenexzess)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EPO	Erythropoetin
ESA	Erythropoese-stimulierende Agenzien (<i>Erythropoiesis-Stimulating Agents</i>)
ESF	Erythropoese stimulierende Faktoren
ET	essentielle Thrombozythämie
EU	Europäische Union
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung
G-CSF	<i>Granulocyte-Colonystimulating Factor</i> (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA-DR15	Histokompatibilitätsantigen-DR15
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-Version 10</i>
IFA	Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten
IL	Interleukin
IPSS	<i>International Prognostic Scoring System</i>
IPSS-M	<i>International Prognostic Scoring System-Molecular</i>
IPSS-R	<i>International Prognostic Scoring System-revised</i>
IU	International Unit
JMML	juvenile myelomonozytäre Leukämie
KM	Knochenmark
LDH	Lactatdehydrogenase
MDS	Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien)
MDS-h	hypoplastische MDS
MDS-IB	<i>MDS With Increased Blasts</i>
MDS-LB	<i>MDS With Low Blasts</i>
MDS-RS	<i>MDS With Ring Sideroblasts</i>
MLD	<i>Multilineage Dysplasia</i> (Mehrlinien-Dysplasie)
mOS	<i>Median Overall Survival</i> (medianes Gesamtüberleben)
MPN	Myeloproliferative Neoplasien
N.A.	Nicht angegeben
NIHO	Niedergelassene Hämatologen und Onkologen
NOS	nicht anderweitig spezifiziert (<i>not otherwise specified</i>)
O.I.s	<i>Oncology Information Service</i>
PB	peripheres Blut

Abkürzung	Bedeutung
PMF	primäre Myelofibrose
PV	Polycythaemia vera
PZN	Pharmazentralnummer
RA	Refraktäre Anämie
RAEB	<i>Refractory Anaemia With Excess Blasts</i> (Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss)
RARECARE	<i>EUROpean Cancer Registry-based study on survival and CARE of cancer patients</i>
RARS	<i>Refractory Anaemia With Ring Sideroblasts</i> (Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten)
RCMD	<i>Refractory Cytopenia With Multilineage Dysplasia</i> (Refraktäre Zytopenie mit Mehrlinien-Dysplasie)
RCUD	<i>Refractory Cytopenia With Unilineage Dysplasia</i> (Refraktäre Zytopenie mit Einlinien-Dysplasie)
RKI	Robert-Koch-Institut
RN	Refraktäre Neutropenie
RS	Ringsideroblasten
RT	Refraktäre Thrombozytopenie
sEPO	Serum-EPO
SF3B1	<i>Splicing Factor 3B Subunit 1</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SLD	<i>Single Lineage Dysplasia</i> (Einlinien-Dysplasie)
TACO	<i>Transfusion-Associated Circulatory Overload</i> (transfusionsassoziierte Volumenüberladung)
TD	transfusionsabhängig (<i>transfusion-dependent</i>)
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor-β</i>
TM	Therapiemonitor
TNF- α	<i>Tumour Necrosis Factor-α</i>
TRALI	Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz
WFI	Wasser für Injektionszwecke
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die Anwendung von Luspatercept (Reblozyl®) bei erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder

intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, lautet wie folgt:

- „Eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung“

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 für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind [1]. Hierbei handelt es sich um eine Zulassung zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Der Status als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wurde Luspatercept am 22. August 2014 durch die europäische Kommission zugesprochen und am 20. Mai 2020 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) bestätigt [2, 3].

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 10.03.2023 stattgefunden (Beratungsanforderung 2022-B-338) [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“

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 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 vorläufigen 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: 19.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency - Committee for Orphan Medicinal Products (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: 19.03.2023]. 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.
3. European Medicines Agency - Committee for Orphan Medicinal Products (2020): Orphan Maintenance Assessment Report Reblozyl (luspatercept). [Zugriff: 28.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/reblozyl-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Vorläufige Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-338 MDS. VERTRAULICH.

5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) (2023): Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome). [Zugriff: 16.04.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds/@@guideline/html/index.html>.
6. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U, et al. (2021): Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 32(2):142-56.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2022): NCCN Guidelines Myelodysplastic Syndromes. Version 1.2023. [Zugriff: 21.11.2022]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1446>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition

Der Begriff „myelodysplastische Syndrome“ (MDS)¹ umfasst eine Reihe von Erkrankungen des blutbildenden Systems im Knochenmark. MDS sind durch genetische Veränderungen erworbene, klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzellen, bei denen die Hämatopoese (Bildung von Blutzellen) gestört ist und in Folge zu wenig funktionstüchtige Blutzellen gebildet werden. Verbindende Elemente dieser Gruppe hämatologischer Erkrankungen sind Dysplasie(n) (Fehlbildungen der Blutzellen), periphere Zytopenie(n) (Mangel an reifen Blutzellen) und ein variables Risiko der Progression in eine akute myeloische Leukämie (AML) [2-4].

Zu Beginn der Erkrankung führt insbesondere der frühzeitige Zelltod gesunder myeloischer Zellen zu einem Mangel an funktionstüchtigen Blutzellen (periphere Zytopenien). Aufgrund einer ineffektiven Erythropoese tritt bei einem Großteil (ca. 70–80 %) der MDS-Patient:innen als Erstmanifestation eine Anämie auf. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer zunehmenden Verdrängung der gesunden Hämatopoese durch die Expansion maligner Zellen und das Risiko für eine Progression in eine AML ist deutlich erhöht [2-4].

Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung ist für die Therapieauswahl eine genaue Klassifikation der MDS, sowie die Einteilung entsprechend der individuellen Risikoprognose maßgeblich. Neben den krankheitsspezifischen Charakteristika von MDS haben insbesondere das Alter und das Vorliegen von Komorbiditäten Einfluss auf die individuelle Prognose der Patient:innen. MDS treten verhältnismäßig spät im Leben auf. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei circa 71–78 Jahren [5, 6].

¹ In der aktualisierten Klassifikation der WHO aus dem Jahr 2022 wurden myelodysplastische Syndrome zu myelodysplastischen Neoplasien umbenannt, um zu verdeutlichen, dass es sich bei MDS um Neoplasien handelt und um eine Harmonisierung mit der Terminologie der myeloproliferativen Neoplasien zu schaffen. Die gängige Abkürzung MDS wird beibehalten [1]. Entsprechend wurde auch die Leitlinie der DGHO aktualisiert [2]. Im vorliegenden Dossier wird analog zum genannten Anwendungsgebiet in der Fachinformation von Luspatercept die Bezeichnung „myelodysplastische Syndrome“ bzw. die Abkürzung MDS verwendet.

Zur Abschätzung des individuellen Risikos der Patient:innen kommen validierte Prognosesysteme zur Anwendung, die eine prinzipielle Unterscheidung in Niedrigrisiko-MDS und Hochrisiko-MDS ermöglichen [2, 7, 8]. Ein wesentlicher Unterschied ist das mediane Gesamtüberleben von Patient:innen mit Niedrigrisiko- bzw. Hochrisiko-MDS. Für Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS beträgt dieses im Median drei bis neun Jahre. Die Therapie von Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS zielt daher hauptsächlich auf die Symptomatik – insbesondere die Anämie – ab. Für Patient:innen mit Hochrisiko-MDS beträgt das mediane Gesamtüberleben ein bis zwei Jahre, weshalb der Therapiefokus hier auf der Vermeidung der Progression in eine AML und auf der Verlängerung des Gesamtüberlebens liegt. [2-4].

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Luspatercept bezieht sich auf die transfusionsabhängige Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS und schließt Patient:innen ein, die auf eine Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind und somit regelmäßige EK-Transfusionen benötigen.

Pathogenese der MDS

Die Entstehung von MDS wird durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener genetischer und immunmodulatorischer Prozesse gesteuert, welche zu einer Dysregulation des blutbildenden Systems – und damit zu einer ineffektiven Hämatopoese – im Knochenmark beitragen [2].

Gestörte Hämatopoese durch genetische Veränderungen in hämatopoetischen Stammzellen

Durch die sukzessive Akkumulation genomischer Schäden, wie chromosomale Aberrationen, DNA-Mutationen und epigenetische Modulationen in hämatopoetischen Stammzellen, kommt es zur Selektion und Ansammlung maligner Stammzellen [2]. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Punktmutationen in Genen des RNA-Splicing-Apparats, der DNA-Modifizierung, der Chromatinregulation und der zellulären Signaltransduktion [9-13]. Diese Mutationen können bei ca. 90 % der Patient:innen nachgewiesen werden und verleihen den malignen Zellen einen selektiven Überlebens- und Proliferationsvorteil gegenüber den gesunden hämatopoetischen Stammzellen. Dadurch wird die normale Bildung von Blutzellen (gesunde Hämatopoese) schrittweise durch die klonale Ausbreitung der malignen Zellen verdrängt.

Ein verändertes Mikromilieu im Knochenmark begünstigt die Expansion maligner Zellen

Neben diesen genetischen Faktoren spielt auch das Mikromilieu im Knochenmark eine Rolle in der Pathogenese der MDS. Es wird angenommen, dass eine aberrante Knochenmarkumgebung die klonale Expansion von malignen Zellen gegenüber normalen hämatopoetischen Stammzellen begünstigt. Gleichzeitig verstärken die malignen Zellen die Dysregulation des Mikromilieus durch eine aberrante Zytokin-Expression, sodass es zu einem positiven Feedback-Mechanismus kommt und die Progression der Erkrankung weiter voran getrieben wird [14-18].

Immunmodulatorische Prozesse begünstigen die Pathogenese der MDS

Darüber hinaus scheinen immunologische Prozesse die Pathogenese von MDS weiter zu unterstützen. Während der frühen Phasen der Erkrankung (Niedrigrisiko-MDS) kommt es zu einer Aktivierung des angeborenen Immunsystems. Verschiedene proinflammatorische Zytokine wie

TNF- α (*Tumour Necrosis Factor- α*) und Interleukin-(IL-) 6 werden ausgeschüttet und induzieren den frühzeitigen Zelltod von myeloischen Vorläuferzellen. Dadurch wird der Mangel reifer Blutzellen bei Niedrigrisiko-MDS verstärkt. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer Immuntoleranz, welche durch die Reduktion der Expression proinflammatorischer Zytokine und eine vermehrte Produktion antiinflammatorischer Zytokine, wie IL-10, gekennzeichnet ist. Infolgedessen wird das Immunsystem unterdrückt und die Expansion maligner Zellen weiter unterstützt. Dieser Wechsel in der Immunüberwachung kann die jeweiligen zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse und die mögliche Progression von Niedrigrisiko- zu Hochrisiko-MDS begünstigen [19-22].

Fazit

Das Resultat dieses komplexen Zusammenspiels von genetischen Mutationen, Veränderungen des Mikromilieus und immunologischen Prozessen ist eine ineffektive Hämatopoese. Diese führt dazu, dass sich nicht genügend reife Blutzellen bilden, was sich klinisch in Dysplasien und peripheren Zytopenien niederschlägt [23]. Durch die sukzessive Verdrängung der gesunden Stamm- und Blutzellen und Ausbreitung der malignen Zellen ergibt sich ein progredienter Verlauf der MDS. Je nach Schweregrad der ineffektiven Hämatopoese und der klonalen Expansion maligner Zellen sind unterschiedliche Ausprägungen der Erkrankung möglich. Im vorliegenden Anwendungsgebiet der Niedrigrisiko-MDS tritt bei ca. 70–80 % der Patient:innen als Erstmanifestation eine Anämie infolge einer ineffektiven Erythropoese aufgrund eines Erythrozyten-Reifungs-Defekts auf, welche auch als Kernsymptom angesehen werden kann [2].

Ursachen und Risikofaktoren der MDS

Bei einem überwiegenden Teil der MDS-Patient:innen ist der ursprüngliche Auslöser der Erkrankung nicht sicher nachweisbar (primäre/*de novo* MDS). Es wird angenommen, dass sich bestimmte molekular-, epi- und zytogenetische Mutationen sukzessiv in hämatopoetischen Stammzellen ansammeln und die Entstehung der MDS auslösen.

Vergleichsweise selten (< 10 % aller MDS-Erkrankungen) treten MDS als Folge der Exposition gegenüber bestimmten Auslösern auf (therapieassoziierte oder sekundäre MDS). Auslöser können Chemo- und/oder Strahlentherapie oder eine Exposition gegenüber anderen Noxen, wie Benzol, Insektizide oder Pestizide, sein [2, 3, 6].

Klassifikation der MDS

Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung ist für die optimale Steuerung der Therapie eine genaue Klassifikation der MDS als auch eine Prognoseabschätzung (Risikostratifizierung) maßgeblich. Sowohl das Vorliegen bestimmter Karyotypen oder Blastenanteile als auch die Einteilung in Abhängigkeit der Prognose (Risikostratifizierung) in die Risikogruppen Niedrigrisiko-MDS und Hochrisiko-MDS werden bei der Therapiefindung berücksichtigt und können maßgeblichen Einfluss auf den Behandlungserfolg der Erkrankung haben.

Im Folgenden werden die Klassifikation und Risikostratifizierung der MDS näher erläutert.

Klassifikation der World Health Organization (2016)

Die MDS-Diagnostik ist eine Ausschlussdiagnose, d. h. andere Krankheitsursachen für Zytopenien müssen anhand von biologischen Kennzeichen und anamnestischen Angaben ausgeschlossen werden. Demnach sind für die einwandfreie Diagnose und Klassifikation der MDS Blut- und Knochenmarksuntersuchungen unabdingbar.

Unter Berücksichtigung der Zytomorphologie und Zytogenetik des Blutes und des Knochenmarks werden nach dem Klassifikationssystem der *World Health Organization* (WHO) aus dem Jahr 2016 acht verschiedene MDS-Subtypen unterschieden [24, 25]. Tabelle 3-1 gibt einen Überblick über die verschiedenen Subtypen, die anhand von Dysplasien, Zahl und Ausmaß von Zytopenien, dem prozentualen Anteil von Blasten (unreife myeloische Zellen), sowie genetischen Veränderungen definiert werden [2].

Entsprechend dieser Klassifikation sind MDS von anderen myeloischen Malignitäten, wie z. B. myeloproliferative Neoplasien (MPN) oder den Mischformen (MDS/MPN), klar abgrenzbare Erkrankungen, die auch als eigenständiges Erkrankungsbild behandelt werden. Ein Blastenanteil von mindestens 20 % in Blut und Knochenmark diskriminiert die MDS von den AML [24].

Tabelle 3-1: Klassifikation von MDS gemäß WHO-Klassifikation 2016 [24]

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

MDS-Entität	Anzahl Dysplasien	Anzahl Zytopenien	Vorliegen und Anteil an RS an erythroiden Zellen	Blastenanteil im KM und PB	Karyotyp
MDS mit isolierter del(5q)	1–3	1–2	jegliche	KM: < 5 % PB: < 1 % keine Auerstäbchen	del(5q) isoliert oder mit einer zusätzlichen Anomalie außer -7 oder del(7q)
MDS-EB MDS-EB-1	0–3	1–3	jegliche	KM: 5–9 % oder PB: 2–4 % keine Auerstäbchen	jegliche (ohne Einschränkung)
MDS-EB-2	0–3	1–3	jegliche	KM: 10–19 % oder PB: 5–19 % oder Auerstäbchen	jegliche (ohne Einschränkung)
MDS, unklassifizierbar					
mit 1 % peripheren Blasten	1–3	1–3	jegliche	KM: < 5 % PB: = 1 % ⁽²⁾ keine Auerstäbchen	jegliche (ohne Einschränkung)
mit SLD und Panzytopenie	1	3	jegliche	KM: < 5 % PB: < 1 % keine Auerstäbchen	jegliche (ohne Einschränkung)
basierend auf definierenden zytogenetischen Veränderungen	0	1–3	< 15 % ⁽³⁾	KM: < 5 % PB: < 1 % keine Auerstäbchen	MDS definierende Anomalie

⁽¹⁾ bei Vorliegen einer *SF3B1*-Mutation (Neuerung der WHO-Klassifikation 2016)
⁽²⁾ 1 % periphere Blasten müssen zu mindestens zwei separaten Zeitpunkten bestimmt worden sein
⁽³⁾ Fälle mit ≥ 15 % Ringsideroblasten haben definitionsgemäß eine signifikante Dyserythropoese und sind daher MDS-RS-SLD

EB: *Excess Blasts* (Blastenexzess); KM: Knochenmark; MDS: Myelodysplastische Syndrome ; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); MLD: Mehrlinien-Dysplasie (*Multilineage Dysplasia*); PB: peripheres Blut; RA: Refraktäre Anämie; RAEB: *Refractory Anaemia With Excess Blasts* (Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss); RARS: *Refractory Anaemia With Ring Sideroblasts* (Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten); RCUD: *Refractory Cytopenia With Unilineage Dysplasia* (Refraktäre Zytopenie mit Einlinien-Dysplasie); RCMD: *Refractory Cytopenia With Multilineage Dysplasia* (Refraktäre Zytopenie mit Mehrlinien-Dysplasie); RN: Refraktäre Neutropenie; RS: Ringsideroblasten; RT: Refraktäre Thrombozytopenie; *SF3B1*: *Splicing Factor 3B Subunit 1*; SLD: *Single Lineage Dysplasia* (Einlinien-Dysplasie); WHO: *World Health Organization*

Luspatercept ist zugelassen zur Anwendung bei Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind. MDS-Patient:innen mit Ringsideroblasten (SLD und MLD) sind damit prinzipiell vom Anwendungsgebiet umfasst.

Als Ringsideroblasten werden abnorme Erythrozyten bezeichnet, die sich durch ringförmig um den Zellkern abgelagerte Eiseneinschlüsse auszeichnen [24].

Gemäß WHO-Klassifikation 2016 bilden Ringsideroblasten-positive MDS-Patient:innen eine eigene Untergruppe der MDS (MDS-RS, *MDS With Ring Sideroblasts*), die sich weiter unterteilt in MDS-RS mit Einlinien-Dysplasie (MDS-RS-SLD, *MDS With Ring Sideroblasts And Single Lineage Dysplasia*) und MDS-RS mit Mehrlinien-Dysplasie (MDS-RS-MLD, *MDS With Ring Sideroblasts and Multilineage Dysplasia*)². Als MDS mit Ringsideroblasten werden solche Patient:innen klassifiziert, deren Anteil der Ringsideroblasten an der Gesamtzahl erythroider Zellen im Knochenmark $\geq 15\%$ ist, sowie $< 5\%$ bzw. $< 1\%$ Blasten im Knochenmark bzw. peripheren Blut vorliegen, keine Auerstäbchen vorhanden sind und eine isolierte Deletion am langen Arm (q) von Chromosom 5 (del(5q)-Anomalie) ausgeschlossen ist.

Eine Ausnahme stellen MDS-Patient:innen mit einer *SF3B1*-Mutation dar, die bereits ab einem Anteil der Ringsideroblasten von $\geq 5\%$ der erythroiden Zellen im Knochenmark als Ringsideroblast-positiv gelten. Bei allen weiteren Kennzeichen hat das Vorliegen einer *SF3B1*-Mutation keinen Einfluss auf die Klassifikation. Das Vorliegen von Ringsideroblasten ist mit Mutationen des *SF3B1*-Gens assoziiert. Diese Assoziation scheint ein früher Mechanismus während der MDS-Pathogenese zu sein, der mit der Manifestation eines distinkten Genexpressionsprofils und einer günstigen Prognose einhergeht. Dahingegen ist der prozentuale Anteil an Ringsideroblasten an sich prognostisch irrelevant, sodass für MDS-Patient:innen ohne *SF3B1*-Mutation weiterhin der Grenzwert von $\geq 15\%$ herangezogen wird [24, 26, 27].

MDS-Patient:innen, die durch das Vorliegen einer isolierten del(5q)-Anomalie charakterisiert sind, werden der eigenständigen Untergruppe der Patient:innen mit isolierter del(5q)-Anomalie (MDS mit isolierter del(5q)) zugeordnet [24]. Dies gilt auch, wenn sie aufgrund ihrer übrigen Kennzeichen als Ringsideroblast-positiv Patient:innen einzuordnen wären.

Update der Klassifikation der World Health Organization (2022)

Die Klassifikation der WHO wurde im Jahr 2022 aktualisiert [1]. In der neuen WHO-Klassifikation wurden myelodysplastische Syndrome zu myelodysplastischen Neoplasien umbenannt, um einerseits den neoplastischen Charakter von MDS zu verdeutlichen und andererseits eine Harmonisierung mit der Terminologie der myeloproliferativen Neoplasien zu schaffen. Die

² In der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2008 klassifiziert als refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS, *Refractory Anaemia With Ring Sideroblasts*) und refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten (RCMD-RS, *Refractory Cytopenia With Multilineage Dysplasia and Ring Sideroblasts*); s. auch Tabelle 3-1

gängige Abkürzung MDS wird beibehalten. Die aktualisierte Klassifikation der WHO wird in der aktuellen Leitlinie der DGHO mit Stand Februar 2023 übernommen [2].

In der aktuellen WHO-Klassifikation werden die MDS-Entitäten in zwei große Gruppen unterteilt: 1) genetisch definierte MDS und 2) morphologisch definierte MDS. Als genetisch definierte MDS werden (i) MDS mit niedrigen Blasten und isolierter 5q Deletion, (ii) MDS mit niedrigen Blasten und SF3B1 Mutation und (iii) MDS mit bi-allelischer TP53 Inaktivierung genannt. In Fällen ohne SF3B1 Mutation mit einem Ringsideroblastenanteil von $\geq 15\%$ kann weiterhin der Term „MDS mit niedrigen Blasten und Ringsideroblasten“ analog verwendet werden. Die morphologischen Kriterien für MDS wurden vereinheitlicht und die Anzahl an MDS-Entitäten insgesamt reduziert. So werden nun MDS mit (i) niedrigen Blasten (MDS-LB; $< 5\%$ Knochenmark [KM]), (ii) erhöhten Blasten (MDS-IB 1: 5–9 % und IB-2: 10–19 % KM), MDS mit Fibrose und (iii) hypoplastische MDS (MDS-h) unterschieden. Die hypoplastische MDS wird in der WHO-Klassifikation 2022 erstmalig als eigenständige Entität definiert. Weitere Änderungen betreffen die nun optionale Einteilung in Einlinien- und Mehrlinien-dysplasie und den Wegfall der Kategorie „unklassifizierbare MDS“ [1].

Zusammenfassend soll die neue WHO-Klassifikation zukünftig eine präzisere Einteilung der MDS-Entitäten bei zunehmender Berücksichtigung genetischer Parameter ermöglichen. Aktuell hat die WHO-Klassifizierung 2022 die bisher gültige Klassifikation aus dem Jahr 2016 im klinischen Alltag und im Rahmen von klinischen Studien nicht standardmäßig abgelöst. In der Studie MEDALIST wurden Studienteilnehmer:innen entsprechend der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2016 eingeschlossen, weshalb diese Kriterien im vorliegenden Dossier weiterhin ausführlich dargestellt werden. Durch die Aktualisierung der WHO-Klassifikation im Jahr 2022 ergeben sich keine Änderungen für die Zielpopulation (Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind). Die Zielpopulation von Luspatercept wird nach der WHO-Klassifikation 2022 als „MDS mit niedrigen Blasten und Ringsideroblasten“ beschrieben.

Risikostratifizierung der MDS

Der klinische Verlauf von MDS kann individuell sehr unterschiedlich sein, weshalb eine zuverlässige Risikostratifizierung nötig ist, um die Intensität der Therapie entsprechend der Krankheitsschwere anzupassen [28]. Dabei spielen zuverlässige Prognosesysteme eine entscheidende Rolle. Sie ermöglichen es, das individuelle Leukämierisiko sowie die Überlebenschance abzuschätzen und somit eine angepasste Therapieentscheidung zu unterstützen [29]. Die Einteilung von Patient:innen in Niedrigrisiko-MDS und Hochrisiko-MDS erfolgt entsprechend ihres individuellen Risikoprofils (Risikostratifizierung). Dabei sind neben den Faktoren Alter, Geschlecht und Komorbiditäten insbesondere krankheitsbiologische Parameter ausschlaggebend. Neben dem medullären Blastenanteil und zytogenetischen Befunden, die auch im Rahmen der morphologischen Klassifikation herangezogen werden, stellen der Transfusionsbedarf, Blutzellwerte und Serum-LDH (Lactatdehydrogenase)-Werte die wichtigsten prognostischen Parameter dar [2].

Als validierte Instrumente zur Risikostratifizierung stehen das *International Prognostic Scoring System* (IPSS) und dessen weiterentwickelte Version, das IPSS-R (IPSS-revised), sowie das kürzlich entwickelte molekulare IPSS (IPSS-M) zur Verfügung [2-4, 7, 8, 30-32]. Das IPSS-R ist eine Weiterentwicklung des 1997 entwickelten IPSS und ermöglicht durch Berücksichtigung weiterer seltener Karyotypen und einer stärkeren Differenzierung der ursprünglichen Kriterien (Zytopenie(n), chromosomale Veränderungen und Gehalt an Knochenmarkblasten) eine detailliertere Einteilung der MDS-Patient:innen und damit eine genauere Abschätzung der Prognose (s. Tabelle 3-2) [7]. Das IPSS-M berücksichtigt neben den hämatologischen und zytogenetischen Parametern (medullärer Blastenanteil, Thrombozytenzahl, Hämoglobin-Wert, zytogenetische Risikokategorie gemäß IPSS-R) auch molekulargenetische Veränderungen aus individuellen Genomanalysen in der Risikostratifizierung und erlaubt so die Berechnung eines personalisierten Risikoscores, wobei der Mutationsstatus von insgesamt 31 Genen einbezogen wird [8]. Darüber hinaus definiert das IPSS-M sechs klar separierte Risikogruppen und verbessert die prognostische Unterscheidung bei MDS-Patient:innen erheblich [8, 28]. In Anlehnung an die aktualisierten WHO-Kriterien 2022, wurde die deutsche DGHO-Leitlinie (Stand Februar 2023) ebenfalls überarbeitet; während das IPSS hier nicht mehr berücksichtigt wird, kommt dem IPSS-M, welches als präzises Instrument zur Risikostratifizierung beschrieben wird, eine immer größere Bedeutung zu [2]. Molekulare Analysen sind jedoch keine Voraussetzung für die prognostische Einschätzung und werden nicht standardmäßig durchgeführt, weshalb das IPSS-R derzeit noch der meistverwendete Prognosescore für MDS-Patient:innen ist [29]. Das IPSS-R wird als globaler Standard sowohl in der klinischen Praxis als auch bei der Planung klinischer Studien eingesetzt und wurde auch zur Risikostratifizierung der Studienteilnehmer:innen in der Studie MEDALIST herangezogen [8].

Mithilfe dieser Prognosescores werden MDS-Patient:innen den Risikokategorien Niedrigrisiko-MDS (nach IPSS-R sehr niedrig; niedrig; intermediär) und Hochrisiko-MDS (nach IPSS-R hoch und sehr hoch) zugeordnet, welche unter Berücksichtigung von Alter, Allgemeinzustand und Wunsch der Patient:innen die Therapieplanung wesentlich beeinflussen. Auch die Therapieempfehlungen aktueller Leitlinien orientieren sich an diesen Risikokategorien und den damit einhergehenden Therapiezielen [2-4].

Tabelle 3-2: Prognosesystem IPSS-R gemäß Greenberg et al. 2012 [7]

IPSS-R Risikostratifizierung	Score-Punkte						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Prognostische Variable							
Zytogenetik⁽¹⁾	sehr gut	-	gut	-	intermediär	schlecht	sehr schlecht
Blastenanteil im KM [%]	≤ 2	-	> 2–< 5	-	5–10	> 10	-
Hb [g/dl]	≥ 10	-	8–< 10	< 8	-	-	-
Thrombozytenzahl [$\times 10^9/l$]	≥ 100	50–< 100	< 50	-	-	-	-
ANC [$\times 10^9/l$]	≥ 0,8	< 0,8	-	-	-	-	-
Risikostrata	Summenscore						
sehr niedrig	≤ 1,5						
niedrig	2–3						
intermediär	3,5–4,5						
hoch	5–6						
sehr hoch	> 6						
⁽¹⁾ Zytogenetische Anomalien: sehr gut (mOS = 5,4 Jahre): -Y; del(11q); gut (mOS = 4,8 Jahre): normal, del(5q), del(12p), del(20q), Doppel-Klon inkl. del(5q) außer Chr7; intermediär (mOS = 2,7 Jahre): del(7q), +8, +19, i(17q), jegliche andere einzelne oder doppelten unabhängigen Klone; schlecht (mOS = 1,5 Jahre): -7; inv(3)/t(3q)/del(3q), doppelte inkl. -7/del(7q), komplex = 3 Anomalien; sehr schlecht (mOS = 0,7 Jahre): komplex = > 3 Anomalien -: nicht zutreffend; ANC: <i>Absolute Neutrophil Count</i> (absolute Neutrophilenzahl); Hb: Hämoglobin; KM: Knochenmark; mOS: <i>Median Overall Survival</i> (medianes Gesamtüberleben)							

Niedrigrisiko-MDS

Gemäß IPSS-R lassen sich Patient:innen mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko) als Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen zusammenfassen [2-4]. In der Praxis hat es sich bewährt MDS-Erkrankungen bis zu einem Score von 3,5 Punkten als Niedrigrisiko-MDS zusammenzufassen [29]. Als Niedrigrisiko-MDS werden frühe Phasen der MDS klassifiziert, die insbesondere durch einen verfrühten und vermehrten Zelltod myeloischer Progenitorzellen gekennzeichnet sind, welche sich vor allem in peripheren Zytopenien bei gleichzeitig zellreichem Knochenmark widerspiegeln. Im Vordergrund der Erkrankung stehen entsprechend die Zytopenien und die damit verbundenen Symptome, weniger das Risiko einer Progression in eine AML. Bei ca. 70–80 % der Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen manifestiert sich die ineffektive Hämatopoese zuerst als Anämie infolge eines Erythrozyten-Reifungs-Defekts [2]. Gleichzeitig ist die Lebenserwartung dieser Patient:innen vergleichsweise hoch.

Das mediane Gesamtüberleben bei Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS (sehr niedriges, niedriges oder intermediäres Risiko gemäß IPSS-R) liegt bei drei bis neun Jahren und damit im

Mittel nur geringfügig unter dem natürlichen mittleren Überleben von gesunden Menschen gleichen Alters [7, 29].

Die mediane Zeit, bis zu der 25 % der MDS-Patient:innen mit niedrigem Risiko gemäß IPSS-R eine Progression in eine AML erfahren können, beträgt ca. 10 Jahre und mit intermediärem Risiko ca. 3 Jahre. Für Patient:innen mit sehr niedrigem Risiko gemäß IPSS-R liegen bisher keine abschließenden Schätzungen vor, das 25%-Quartil der Zeit bis zur AML-Progression liegt nach jetzigem Stand bei mindestens 14,5 Jahren [7]. Ein Großteil der MDS-Patient:innen mit Ringsideroblasten liegt ebenfalls im IPSS-R-Risikoprofil der Niedrigrisiko-MDS. Dementsprechend ist die Überlebenswahrscheinlichkeit relativ hoch (im Median ≥ 3 Jahre) und ein akutes Risiko der Progression in eine AML besteht nicht [33]. Häufig liegt eine Mutation des *SF3B1*-Gens vor (ca. 80–90 % der MDS-RS-Patient:innen), welche sich günstig auf die Prognose auswirkt [2, 24, 27, 34].

Die Behandlung bei Niedrigrisiko-MDS zielt deshalb primär auf den Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität und den Erhalt der Autonomie dieser Patient:innen ab.

Hochrisiko-MDS

Gemäß IPSS-R lassen sich Patient:innen mit hohem und sehr hohem Risiko als Hochrisiko-MDS-Patient:innen zusammenfassen. Als Hochrisiko-MDS werden in der Praxis Erkrankungen mit einem Score von mindestens 4 Punkten gewertet (dazu gehören die IPSS-R-Risikogruppen intermediär ab 4 Punkten, hoch und sehr hoch) [29].

Bei Hochrisiko-MDS ist die Proliferation der malignen Stammzellen verstärkt, was in einer zunehmenden Verdrängung der normalen Hämatopoese und einer starken Expansion unreifer myeloischer Zellen (Blasten) resultiert [29]. Das Risiko einer Progression in eine AML ist entsprechend erhöht. MDS und AML bilden ein biologisches Kontinuum. Ab einem Blastenanteil von ≥ 20 % im peripheren Blut oder im Knochenmark liegt eine AML vor [24]. Das mediane Gesamtüberleben ist bei diesen Patient:innen entsprechend deutlich kürzer und liegt bei Patient:innen mit hohem und sehr hohem Risiko gemäß IPSS-R bei jeweils 1,6 und 0,8 Jahren [7]. Der Anteil an Hochrisiko-MDS-Patient:innen, deren Erkrankung in eine AML voranschreitet liegt bei ca. 15–25 % [5, 35, 36]. Die Behandlung zielt entsprechend primär auf eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und Vermeidung der Progression in eine AML ab.

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst die Therapie der transfusionsabhängigen Anämie im Zusammenhang mit Niedrigrisiko-MDS und stellt für diese Patient:innen eine zuverlässige und wirksame Behandlungsoption dar.

Klinisches Bild/natürlicher Verlauf der Niedrigrisiko-MDS

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind. Entsprechend liegt der Fokus in diesem Abschnitt auf dem klinischen Bild der Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten.

Transfusionsabhängige Anämie infolge einer ineffektiven Erythropoese

Bei ca. 70–80 % der Patient:innen liegt eine Anämie infolge einer ineffektiven Erythropoese vor, die auch als Kernmerkmal der Niedrigrisiko-MDS angesehen werden kann [2].

Bei einer Anämie ist die Anzahl der Erythrozyten und/oder deren Sauerstoff-transportierende Funktion vermindert [37]. Das Ausmaß der Anämie lässt sich anhand des Hämoglobin-(Hb-) Werts beurteilen. Der Verdacht auf eine Anämie besteht, wenn die normalen Hb-Richtwerte (< 12,0 g/dl bei Frauen und < 13,0 g/dl bei Männern) unterschritten werden [38, 39]. Bis zu 80 % der Patient:innen haben bei Erstdiagnose einen Hb-Wert < 10 g/dl [40]. Für Patient:innen kann sich eine Anämie in einer Vielzahl an Symptomen, wie beispielsweise allgemeine körperliche Schwäche etc., bemerkbar machen, welche insbesondere vor dem Hintergrund, dass MDS eine Erkrankung des Alters ist, oftmals unspezifisch erscheinen. Im Median sind MDS-Patient:innen bei der Diagnosestellung etwa 71–78 Jahre alt [5, 6]. Zu diesem Zeitpunkt weist ein Großteil der Patient:innen bereits weitere Komorbiditäten auf, darunter insbesondere Diabetes, Herzinsuffizienz und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (*chronic obstructive pulmonary disease* [COPD]). Bedingt durch das hohe Alter und dem Vorliegen von Komorbiditäten kann eine chronische Anämie infolge von Niedrigrisiko-MDS für dieses Patientenkollektiv besonders gefährlich sein und diese auch weiter verstärken [2]. Beispielsweise haben alte und komorbide MDS-Patient:innen ein höheres Risiko für Stürze mit Knochenbrüchen als Resultat typischer Anämie-Symptome.

Typische Anämie bezogene Symptome, die sowohl die Lebensqualität, als auch den Gesundheitszustand und die Leistungsfähigkeit der MDS-Patient:innen beeinträchtigen können, sind Atemnot unter Belastung (Belastungsdyspnoe und Tachypneu), allgemeine körperliche Schwäche (Fatigue), Herzrasen (Tachykardie), Kopfschmerzen, pulssynchrone Ohrengeräusche, Appetitlosigkeit, gastrointestinale Beschwerden, Sehstörungen und Verwirrungsstände. Durch eine mögliche Verstärkung der Anämie im natürlichen Verlauf, indiziert durch einen absinkenden Hb-Wert, kann sich auch die Anämie-Symptomatik verschlechtern. Je niedriger der Hb-Wert, desto stärker treten die Symptome einer Anämie auf und desto schlechter ist die Lebensqualität der MDS-Patient:innen. Eine Erhöhung des Hb-Werts geht entsprechend mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher [41-46].

Darüber hinaus ist die Anämie mit vermehrten Komplikationen, darunter verstärkten Symptomen einer Herz- oder zerebrovaskulären Insuffizienz oder koronaren Herzerkrankung, schlechteren Krankheitsverläufen und einer erhöhten Mortalität assoziiert [5, 47].

Infektionen und Blutungen infolge von Neutropenie bzw. Thrombozytopenie

Weitere Manifestationen von MDS neben der Anämie können Infektionen und selten auch Blutungen infolge einer Neutropenie bzw. Thrombozytopenie sein [2, 48]. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Neutropenie bei Diagnosestellung liegt bei Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen bei ca. 15–20 % [49]. Wiederkehrende Infektionen aufgrund einer Neutropenie betreffen vor allem das Bronchialsystem oder die Haut und können durch weitere Faktoren, wie Komorbiditäten, Eisenüberladung und andere immunsuppressive Faktoren im Rahmen der Erkrankung, begünstigt werden [2, 49]. Eine Thrombozytopenie wird bei etwa der Hälfte der

Patient:innen bei Erstdiagnose festgestellt. Insgesamt treten Thrombozytopenien damit bei ca. 50 % der Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS auf, von denen etwa 10 % als schwer einzustufen sind [50]. Blutungskomplikationen sind selten. Zumeist manifestiert sich eine Thrombozytopenie in Zahnfleischbluten, Petechien und Hämatomen nach Bagatelltraumen [2]. Bei ca. 10 % der Patient:innen kommt es zu schweren Blutungen, u. a. im Gastrointestinaltrakt, dem Bereich der ableitenden Harnwege, der Retina oder im Zentralnervensystem [2].

Ein Teil der Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen erleidet eine Progression der Erkrankung zur Hochrisiko-MDS, wobei die gesunde Hämatopoese zunehmend durch die Expansion maligner Zellen und Verstärkung der Zytopenie(n) verdrängt wird [29]. Dadurch kann sich der klinische Zustand der Patient:innen im Verlauf der Zeit verschlechtern. Entsprechend können sich sowohl die Prognose als auch das Therapieziel im Verlauf der Erkrankung ändern. Trotz dieses progredienten Verlaufs zu Hochrisiko-MDS kann Niedrigrisiko-MDS über mehrere Jahre stabil verlaufen und geht somit nicht zwangsläufig in eine AML über. Andererseits können Patient:innen auch direkt mit Hochrisiko-MDS diagnostiziert werden.

Charakterisierung der Zielpopulation

Laut Fachinformation von Reblozyl® (Stand Februar 2023) lautet das Anwendungsgebiet von Luspatercept folgendermaßen: *„Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.“* [51].

Demnach besteht die Zielpopulation von Luspatercept grundsätzlich aus erwachsenen Patient:innen, die an einer Anämie infolge einer Niedrigrisiko-MDS-Erkrankung leiden.

Das Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst Patient:innen, die folgende Charakteristika aufweisen:

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Das primäre Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet von Luspatercept bei erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, ist die Linderung der Anämie-assoziierten Morbidität und der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität und der Autonomie der Patient:innen [2, 52].

Mit der Zulassung von Luspatercept im Jahr 2020 wird Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS eine Therapieoption geboten, die den vor der Verfügbarkeit von Luspatercept herrschenden hohen therapeutischen Bedarf zu decken vermag. Luspatercept ist in der Lage bei einem Großteil der transfusionsabhängigen Patient:innen eine signifikante Reduktion der Transfusionslast bis hin zur langfristigen Transfusionsfreiheit zu erzielen und so auch die mit den Transfusionen einhergehenden Belastungen und Komplikationen spürbar zu mindern [53].

Aktuelle Leitlinien sprechen deshalb eine klare Empfehlung für die Anwendung von Luspatercept bei Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, aus [2, 3].

Derzeit gibt es – neben Luspatercept – kaum Therapieoptionen für die Behandlung der MDS-assoziierten Anämie. Insbesondere für Patient:innen im Anwendungsgebiet von Luspatercept stehen lediglich supportive Therapien, d. h. die Transfusionstherapie mit EK, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren, zur Verfügung. Im Folgenden werden die Krankheitslast sowie mögliche Therapieoptionen und der daraus resultierende therapeutische und gesellschaftliche Bedarf für die weitere Anwendung von Luspatercept im Anwendungsgebiet der Niedrigrisiko-MDS näher erläutert.

Hohe Krankheitslast und verringerte Lebensqualität bei MDS-Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie

MDS sind erworbene, klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzellen, bei denen die Hämatopoese gestört ist und in der Folge zu wenig funktionstüchtige Blutzellen gebildet werden. Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Luspatercept, der Niedrigrisiko-MDS, leiden Patient:innen unter Zytopenie(n) – hauptsächlich der Anämie infolge einer ineffektiven Erythropoese [2-4]. Die Anämie kann eine enorme physische und psychische Belastung für die

betroffenen Patient:innen darstellen. Dies beruht vor allem auf den durch die Anämie bedingten, körperlichen Einschränkungen sowie auf den Risiken der notwendigen supportiven Transfusionstherapie mit EK und gegebenenfalls Eisenchelatoren [45, 52]. Bedingt durch das erhöhte Alter der MDS-Patient:innen sowie dem Vorliegen diverser Komorbiditäten kann die chronische Anämie insbesondere für dieses Patientenkollektiv besonders gefährlich und entsprechend einschränkend sein. Auch aufgrund des progressiven Charakters der MDS, z. B. in eine Hochrisiko-MDS, verschlechtert sich im Verlauf der Krankheit die Anämie, welche gleichzeitig mit einem erhöhten Transfusionsbedarf für die Patient:innen einhergeht.

Die Beeinträchtigung durch die Grunderkrankung und Symptomatik ist eng an die Limitationen durch die Therapie geknüpft: Insbesondere die Belastungstoleranzen der Anämie führen zu einer Einschränkung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit, wodurch die Kraft zur Durchführung ganz alltäglicher Aufgaben fehlt [42, 45, 54, 55]. Die supportive Transfusionstherapie ermöglicht es nur temporär die Anämie-Symptome zu mildern. Dieser Effekt ist jedoch ausschließlich transient, d. h. im Zeitraum bis zur nächsten Transfusion sinkt der Hb-Wert wieder ab, sodass erneut Anämie-Symptome auftreten und die Patient:innen an schwankenden Energieniveaus leiden. Eine anhaltende, stabile Korrektur des Hb-Spiegels und somit andauernde Vermeidung der Anämie-Symptomatik ist im Rahmen der Transfusionstherapie nicht möglich, was sich negativ auf das Befinden von den Patient:innen auswirken kann. Des Weiteren ist die Verabreichung von EK-Transfusionen häufig mit diversen psychosozialen Problemen und einem nicht unerheblichen Zeitaufwand verbunden, der die Teilnahme der Patient:innen an sozialen und beruflichen Aktivitäten stark einschränken kann. Um sowohl die häufigen Arzttermine wahrzunehmen als auch an anderen Aktivitäten teilzunehmen sind transfusionsabhängige Patient:innen häufig auf die Hilfe von Familienmitgliedern oder anderen Personen angewiesen.

Zusammenfassend leiden MDS-Patient:innen unter einer hohen Krankheitslast in Folge der beschriebenen Anämie-assoziierten Symptome, der dauerhaften Transfusionstherapie und der damit einhergehenden Folgekomplikationen sowie einer verminderten Lebensqualität. Die Notwendigkeit der Transfusionstherapie ggf. in Kombination mit einer Eisenchelatherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet der Niedrigrisiko-MDS zeigt zudem den großen medizinischen Bedarf an einer neuen, wirksamen Behandlungsoption auf, die die Symptome der Anämie wirkungsvoll lindert, sowie benötigte EK-Transfusionen und die damit verbundenen Risiken reduziert oder verhindert.

Therapieoptionen bei MDS

Die Therapie von MDS richtet sich nach der Risikokonstellation der Patient:innen (Niedrigrisiko- vs. Hochrisiko-MDS). Die konkreten Therapieziele der Behandlung von MDS werden zudem durch die Krankheitsprognose, bereits bestehenden Komplikationen und Risiken (z. B. Alter und Komorbiditäten) sowie dem Wunsch der Patient:innen beeinflusst [2, 3].

Auch wenn der Beginn der Erkrankung aufgrund geringgradiger Zytopenie(n) asymptomatisch verlaufen kann, werden die meisten Patient:innen im Verlauf der Erkrankung schnell therapiebedürftig. In den meisten Fällen (ca. 70–80%) stellt die symptomatische Anämie die erste Indikation für therapeutische Maßnahmen dar [2].

Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS haben eine gute Prognose, d. h. eine relativ lange Überlebenswahrscheinlichkeit (im Median drei bis neun Jahre) und kein akutes Risiko einer Progression in eine AML (vgl. auch Prognose und Risikostratifizierung von MDS auf S. 19 f.), sodass im Vordergrund der Behandlung die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität und der Autonomie steht (vgl. auch Abbildung 3-1). Konkrete Maßnahmen zur Erreichung dieses Therapieziels sind die Behandlung der Zytopenie(n) und damit einhergehenden Symptome, allen voran der Anämie (stabile Erhöhung des Hb-Spiegels) und der Vermeidung der transfusionsbedingten Komplikationen durch jegliche Reduktion der Transfusionslast und wo möglich das Erreichen einer Transfusionsfreiheit (siehe Abbildung 3-1).

Patient:innen mit Hochrisiko-MDS haben ein hohes Risiko für eine Progression in eine AML sowie eine schlechtere Überlebensprognose (im Median 1–2 Jahre; vgl. auch Prognose und Risikostratifizierung von MDS auf S. 19 f.), sodass vor allem die Verhinderung oder zumindest Verlangsamung der Erkrankungsprogression und die Verlängerung des Gesamtüberlebens relevante Therapieziele darstellen.

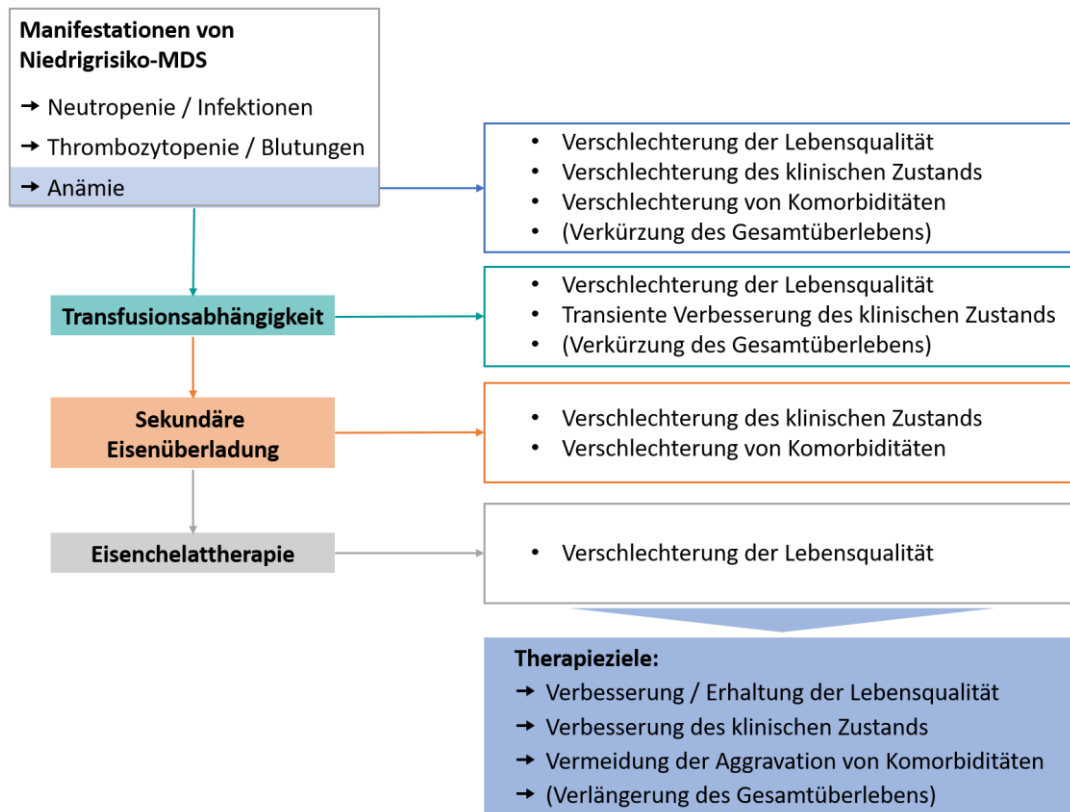
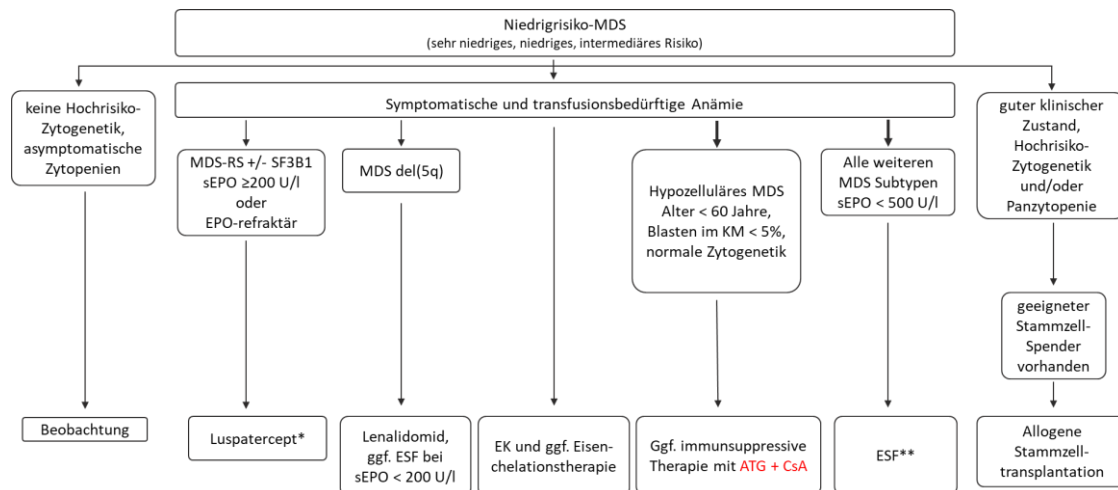


Abbildung 3-1: Auswirkungen der Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS und korrespondierende Therapieziele

Im Folgenden werden die aktuell verfügbaren Therapieoptionen für Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen sowie deren Limitationen beschrieben und der sich daraus ergebende therapeutische Bedarf näher erläutert. Da die Hochrisiko-MDS nicht vom Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst sind, wird auf die dort zur Verfügung stehenden Therapieoptionen nicht näher eingegangen.

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

Der Therapiealgorithmus bei Niedrigrisiko-MDS richtet sich primär nach dem individuellen Risikoprofil, der Symptomatik und Zytogenetik der MDS-Patient:innen (siehe Abbildung 3-2).



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

rot: ohne Zulassung für jeweilige Patientenpopulation (Off-Label-Einsatz); *: für die Behandlung von Patient:innen mit MDS-RS (< 5 % KM-Blasten, ≥ 15 % Ringsideroblasten im KM bzw. ≥ 5 % Ringsideroblasten im KM und SF3B1-Mutation) wird Luspatercept empfohlen; **: zugelassen bis zu einem sEPO < 200 U/l; MDS-RS: MDS mit Ringsideroblasten; SF3B1+ (positiv): Mutation im *SF3B1*-Gen, SF3B1- (negativ): keine Mutation im *SF3B1*-Gen (Wildtyp)

ATG: Antithymozytenglobulin; CsA: Cyclosporin A; EK: Erythrozytenkonzentrat; ESF: Erythropoese stimulierende Faktoren; KM: Knochenmark; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); MDS-RS: MDS *With Ring Sideroblasts*; sEPO: Erythropoetinspiegel im Serum; SF3B1: *Splicing Factor 3B Subunit 1*

Abbildung 3-2: Therapiealgorithmus der Niedrigrisiko-MDS

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst erwachsene Patient:innen, die sich durch eine transfusionsabhängige Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS auszeichnen und daher weder für den Ansatz des abwartenden Beobachtens (*watch and wait*), noch für eine kurative Therapie, d. h. die allogene Stammzelltransplantation (alloSZT), geeignet sind.

Grundsätzlich kommen für die krankheitsspezifische Behandlung von Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA), eine supportive Therapie mit EK-Transfusionen, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren und bei Vorliegen einer isolierten Deletion am Chromosom 5 (del(5q)) zusätzlich Lenalidomid in Frage [2, 51, 56, 57]. MDS mit isolierter del(5q) sind gemäß WHO-Klassifikation eine klar von anderen MDS-Subtypen, bspw. MDS mit Ringsideroblasten, abzugrenzende Krankheitsentität [24]. Damit ist Lenalidomid vom Anwendungsgebiet von Luspatercept ausgeschlossen. In aktuellen Leitlinien werden darüber hinaus bei hypozellulärer MDS, welche gemäß neuer WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2022 einen weiteren klar abzugrenzenden Krankheitstyp darstellt, die Immunsuppressiva Antithymozytenglobulin (ATG) und Cyclosporin A (CsA) genannt, welche in Deutschland zur Behandlung der MDS nicht zugelassen sind, d. h. allenfalls als Off-Label-Therapie zum Einsatz kommen können. Zudem sind die höchsten Ansprechraten bei relativ jungen MDS-Patient:innen (< 60–65 Jahren) mit geringer, nicht länger als seit zwei Jahren bestehender Transfusionsabhängigkeit, einem

Blastenanteil $\leq 5\%$ oder hypozellulärem Knochenmark und positivem Histokompatibilitätsantigen-DR15 (HLA-DR15) zu erwarten [2-4, 58]. Eine immunsuppressive Therapie ist somit nur einem sehr kleinen, definierten Patientenkollektiv vorbehalten [59].

Für die Behandlung anderer Zytopenien als der Anämie, wie der Neutropenie oder Thrombozytopenie, können die Monotherapie mit Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor* [G-CSF]) oder thrombopoetische Wachstumsfaktoren wie Romiplostim oder Eltrombopaq im Off-Label-Einsatz eingesetzt werden [2-4, 60]. Darüber hinaus können Thrombozytenkonzentrate bei klinischen Blutungszeichen unter besonderer Abwägung des Nutzens und der Risiken transfundiert werden. Ähnlich wie bei der Transfusion von EK sind dabei transfusionsassoziierte Risiken wie allergische/anaphylaktische Reaktionen, Infektionen und die Alloimmunisierung besonders zu berücksichtigen [2, 50]. Auch Tranexamsäure kann zur Linderung der Blutungssymptome bei schweren Thrombozytopenien zum Einsatz kommen. Zur Behandlung von Infektionen, die Manifestationen einer Neutropenie darstellen können, wird die Anwendung von Antibiotika empfohlen [2-4].

Die Behandlung von Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen mit Arzneimitteln der Wirkstoffklasse der ESA (rekombinantes Epoetin) hat zum Ziel, eine Transfusionstherapie und der damit verbundenen Beeinträchtigungen und Komplikationen zu vermeiden und ist gemäß Zulassung Patient:innen mit niedrigem endogenen EPO-Spiegel (< 200 U/l) vorbehalten [56, 57]. In aktuellen Leitlinien wird Epoetin in Anlehnung an den Nordic-Score für Patient:innen mit einem EPO-Spiegel < 200 U/l empfohlen, wobei zusätzlich auch die Transfusionslast (< 2 EK-Transfusionen / Monat) sowie der Risikostatus der Erkrankung in die Therapieentscheidung mit einfließen [2-4, 61]. Dies beruht auf sinkenden Erfolgsaussichten einer EPO-Therapie mit steigendem EPO-Spiegel und steigendem Transfusionsbedarf [61, 62]. Die Prognose für einen Therapieerfolg für Patient:innen mit hohem EPO-Spiegel und hoher Transfusionslast (≥ 200 U/l bzw. ≥ 500 U/l und einer Transfusionslast von ≥ 2 EK-Transfusionen/Monat) ist schlecht, sodass die Behandlung mit Epoetin bei diesen Patient:innen wenig erfolgsversprechend ist [63, 64]. Die Ansprechraten bei Patient:innen mit einem EPO-Spiegel ≤ 200 U/l bzw. ≤ 500 U/l liegen bei 30–60 % und die durchschnittliche Ansprechdauer beträgt lediglich 1–2 Jahre [65, 66]. Gemäß der aktuellen Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) wird ein Therapieversagen als fehlender Anstieg des Hämoglobins um 1,5 g/dl oder als fehlender Rückgang des Bedarfs an EK-Transfusionen nach 6–8 Wochen der EPO-Behandlung definiert [4]. Das bedeutet, dass nur ein vorübergehendes Therapieansprechen auf Epoetin vorliegt und auch bei einem initialem Therapieansprechen auf Epoetin viele Patient:innen im Verlauf therapieresistent werden, sodass auch hier eine Weiterbehandlung mit Epoetin nicht indiziert ist [65]. Bei MDS-Patient:innen mit Ringsideroblasten ist die Ansprechdauer zumeist noch kürzer.

Für Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen im Anwendungsgebiet von Luspatercept, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, der Subgruppe der MDS mit Ringsideroblasten zuzuordnen sind sowie keine isolierte del(5q)-Anomalie aufweisen, stellen die beschriebenen Optionen folglich keine adäquaten Behandlungsmethoden dar. Bei diesen Patient:innen liegt der Fokus auf einer guten supportiven

Therapie mit dem Ziel, die auftretenden Zytopenie(n), insbesondere die Anämie, zu behandeln und die Lebensqualität und Autonomie zu erhalten bzw. zu verbessern [2, 3]. Vor der Zulassung von Luspatercept bestand die einzige relevante Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet daher in der regelmäßigen Transfusion von EK, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren. Mit der Zulassung von Luspatercept steht Patient:innen seit 2020 ein effektives Arzneimittel zur Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, zur Verfügung [51]. Luspatercept korrigiert die ineffektive Erythropoese, die der Anämie zugrunde liegt und ermöglicht so eine spürbare und klinisch relevante Reduktion der Transfusionslast bis hin zur langfristigen Transfusionsfreiheit. Der Einsatz von Luspatercept zur Behandlung von Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen wird bereits in aktuellen Leitlinien empfohlen, was den therapeutischen Wert dieses Arzneimittels deutlich unterstreicht [2-4].

Die Transfusionstherapie mit EK ist mit Limitationen und signifikanten Belastungen für Patient:innen mit MDS verbunden

Für alle MDS-Patient:innen mit symptomatischer, therapiebedürftiger Anämie ist grundsätzlich eine adäquate, dauerhafte supportive Behandlung mit EK-Transfusionen angezeigt [2]. Aufgrund des progressiven Charakters der MDS verschlechtert sich im Verlauf der Krankheit die Anämie, welche gleichzeitig mit einem erhöhten Transfusionsbedarf für die Patient:innen einhergeht [67]. EK-Transfusionen werden nicht in Bezug auf feststehende Hb-Schwellenwerte appliziert, sondern in Abhängigkeit des klinischen Zustands (dynamisch bestimmt durch Symptome, Alter, Erkrankungsstadium, individuelle Patientenbiologie, Komorbiditäten) der Patient:innen verabreicht [2]. Dabei zeigt die Erfahrung, dass Hb-Werte < 8 g/dl von älteren Patient:innen schlecht toleriert werden, weshalb sie ein häufig gewählter Schwellenwert für die Einleitung einer Transfusionstherapie sind [29]. Eine Ausnahme bilden dabei Patient:innen mit schweren koronaren Herzerkrankungen oder anderen schweren Begleiterkrankungen, die einen stabilen Hb-Wert > 10 g/dl haben sollten.

Eine Transfusionstherapie mit EK ist zwar lebensnotwendig, kann jedoch den der Anämie zugrunde liegenden Erythrozyten-Reifungs-Defekt nicht korrigieren. Folglich wird der Mangel an funktionsfähigen Erythrozyten nur temporär kompensiert und eine dauerhafte Stabilisierung der Symptomatik ist nicht möglich (transienter Effekt). 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 regelmäßige Absinken des Hb-Werts ist mit dem Risiko von Anämie-Symptomen (z. B. Fatigue) und Anämie-bedingten Schäden (bspw. Verschlechterung von Komorbiditäten und des Gesundheitszustands) verbunden. Zudem werden die Transfusionszyklen im Rahmen einer Transfusionstherapie so weit wie möglich gestreckt, um transfusionsassoziierte Risiken zu minimieren. Diese Schwankungen des Hb-Werts sind für Patient:innen in entsprechenden Energieniveaus spürbar, welche sich negativ auf den Allgemeinzustand und die Lebensqualität auswirken [52, 54]. Laut einer Patient:innenbefragung der *MDS UK Patient Support Group* sind Fatigue (76 %) und Atemnot (62 %) die zwei häufigsten berichteten Symptome der Patient:innen [54].

Die Transfusionstherapie mit EK birgt ein hohes Risiko für Komplikationen und Nebenwirkungen für Patient:innen mit MDS

Die Verabreichung von EK-Transfusionen ist mit dem Risiko einer Reihe von akut und verzögert auftretenden Nebenwirkungen, wie allergischen Reaktionen (Ausschlag, anaphylaktischer Schock), oder der Ausbildung von Alloantikörpern, verbunden [45, 68]. In einer Online-Befragung von MDS-Patient:innen konnte eine klare Korrelation zwischen der Transfusionsabhängigkeit und dem Auftreten von Hautausschlägen festgestellt werden [45]. Langfristig entwickeln etwa 10–30 % aller transfundierten MDS-Patient:innen Antikörper gegen spezifische Erythrozyten-Antigene [44, 69]. Dies führt einerseits zu einem erhöhten organisatorischen Aufwand bei der Bestimmung geeigneter Blutspender – international empfohlen ist ein Abgleich mindestens hinsichtlich der Blutgruppensysteme AB0, Rhesus und Kell –, andererseits besteht bei unzureichendem Abgleich das Risiko einer schweren Allo- und im Verlauf auch Autoimmunhämolyse [44, 69, 70]. Trotz intensiver Überwachung besteht zudem auch in Deutschland 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 [68, 71]. Da MDS-Patient:innen oftmals immunsupprimiert sind und Neutropenien aufweisen, sind sie hinsichtlich des Infektionsrisikos besonders gefährdet [45]. Eine vergleichsweise seltene akute Komplikation mit jedoch großer Bedeutung für die transfusionsassoziierte Mortalität ist die transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (*transfusion-related acute lung injury*, TRALI), die transfusionsassoziierte Volumenüberladung (*transfusion-associated circulatory overload*, TACO) sowie septische und hämolytische Transfusionsreaktionen [45, 68, 71].

Eine weitere häufige Komplikation der EK-Transfusionstherapie ist die transfusionsbedingte, sekundäre Hämosiderose. Mit zunehmender Dauer der Transfusionstherapie ergeben sich Komplikationen durch die Zufuhr des in den EK enthaltenen Eisens, da der menschliche Körper die durch die Transfusionen aufgenommenen Mengen an Eisen nicht in ausreichendem Maße ausscheiden kann [45, 72]. Die zunehmende Eisenüberladung des Organismus führt schließlich zur toxischen Ablagerung von überschüssigem Eisen in verschiedenen Organen, insbesondere im Herz, in der Leber und in endokrinen Organen, und den damit verbundenen, teils schwerwiegenden Komplikationen (z. B. Kardiomyopathien, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus oder Leberschäden) [45, 47, 73]. Auch wenn aufgrund des fortgeschrittenen Alters von MDS-Patient:innen eine klare Abgrenzung zwischen altersbedingter und Siderosebedingter Komorbidität schwierig ist, deuten mehrere Studien auf einen negativen Einfluss der transfusionsbedingten Eisenüberladung auf die Morbidität und Mortalität von MDS-Patient:innen hin [44, 45, 72, 74, 75].

Ebenfalls diskutiert wird eine mögliche Rolle der Eisenüberladung auf die Progression der Erkrankung durch Verstärkung eines für die Expansion maligner Zellen begünstigten Milieus im Knochenmark [73]. Darüber hinaus sind Patient:innen mit Eisenüberladung anfälliger für Infektionen, was insbesondere vor dem Hintergrund der oftmals vorliegenden Immunsuppression und Neutropenie der Patient:innen problematisch ist. In aktuellen Leitlinien wird daher zur Behandlung chronisch transfusionsabhängiger MDS-Patient:innen (Transfusionslast

> 20 EK-Einheiten oder Serum-Ferritin-Spiegel > 1.000 ng/ml) mit einer Lebenserwartung von mindestens zwei Jahren, eine Therapie mit Eisenchelatoren empfohlen [2, 3].

Durch die chronische Transfusionsabhängigkeit ist davon auszugehen, dass das Risiko für Transfusionskomplikationen und -nebenwirkungen bei MDS-Patient:innen erhöht ist. Die Transfusionsabhängigkeit ist darüber hinaus ein unabhängiger negativer Prognosefaktor für das Gesamtüberleben, was den negativen Einfluss einer Transfusionstherapie weiter unterstreicht [43, 45, 76-78].

Die Transfusionstherapie mit EK beeinträchtigt die Lebensqualität von Patient:innen mit MDS

Des Weiteren ist die Verabreichung von EK-Transfusionen häufig mit diversen psychosozialen Problemen und einem erheblichen Zeitaufwand verbunden, der die Teilnahme von MDS-Patient:innen an sozialen Aktivitäten, z. B. im Rahmen der Familie, stark einschränken kann. An Tagen, an denen EK transfundiert werden, sind MDS-Patient:innen aufgrund des hohen zeitlichen Aufwands, beginnend mit den Voruntersuchungen, der Bestellung des geeigneten EK bis hin zur eigentlichen Transfusion, hinsichtlich ihrer Teilnahme an täglichen Aktivitäten stark limitiert. Durch das aufwändige Prozedere zur Verabreichung von EK-Transfusionen, darunter notwendige Testungen zur Sicherstellung der Spender-Kompatibilität und die Verabreichungsdauer an sich, die mehrere Stunden dauern kann, geht die regelmäßige Transfusionstherapie zusätzlich mit einer nicht unerheblichen zeitlichen und organisatorischen Herausforderung einher. Im Gesamten beträgt der zeitliche Aufwand je Transfusionstermin etwa vier bis acht Stunden. Mitunter sind die spezifisch benötigten EK zudem nicht direkt verfügbar oder das benötigte EK-Volumen kann nicht an einem Tag verabreicht werden, sodass die Patient:innen darüber hinaus gezwungen sein können, Zeit an einem zusätzlichen Tag aufzubringen. Dies bedingt, dass das Leben transfusionsabhängiger MDS-Patient:innen maßgeblich durch die Transfusionstherapie bestimmt wird [79]. Um sowohl die häufigen Untersuchungstermine wahrzunehmen als auch an anderen Aktivitäten teilzunehmen, sind Patient:innen häufig auf die Hilfe anderer Personen angewiesen und werden damit erheblich in ihrer Autonomie eingeschränkt [45, 54, 55, 80].

Die Lebensqualität von MDS-Patient:innen wird durch das hohe Erkrankungsalter zudem oftmals durch Komorbiditäten sowie eine altersbedingte Gebrechlichkeit zusätzlich belastet [41, 42, 81]. Die Symptome der Anämie, die zeitliche Belastung der Therapie als auch die Einschränkungen in der Autonomie können sich negativ auf das Wohlbefinden der Patient:innen auswirken. Hinzu kommen MDS-assoziierte Ängste, Depressionen, Schlaf- und Konzentrationsstörungen, die eine psychosoziale und emotionale Belastung darstellen [41, 42, 45, 52, 80-82]. In einer Befragung von Patient:innen mit MDS in Frankreich, Deutschland, Großbritannien und den USA wurde eine klare Präferenz für das Erreichen einer Transfusionsfreiheit gegenüber einem Leben in Transfusionsabhängigkeit festgestellt. Demnach bevorzugten Patient:innen ein kürzeres Leben in Transfusionsfreiheit anstelle eines längeren Überlebens mit regelmäßigem Transfusionsbedarf [82].

Die Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit Eisenchelatoren ist für Patient:innen mit MDS mit signifikanten Belastungen verbunden

Dauerhafte Transfusionen mit EK führen dem Körper regelmäßig überschüssiges Eisen zu, welches mit Hilfe der Eisenchelatoren gebunden und wieder ausgeschleust werden muss. Durch die Behandlung mit Eisenchelatoren wird die Eisenausscheidung aus dem Körper verstärkt, um Eisenablagerungen in den Organen entgegenzuwirken, das Eisengleichgewicht aufrecht zu erhalten und einer Hämosiderose vorzubeugen. Der sFerritin-Spiegel dient als klinisch relevanter Parameter zur Bemessung des Eisenhaushalts im Körper. Bei polytransfundierten Patient:innen mit einer Lebenserwartung von mehr als 2 Jahren, die mindestens 20 Erythrozytenkonzentrate erhalten bzw. einen sFerritin-Spiegel > 1.000 ng/ml aufweisen, kann eine Therapie mit Eisenchelatoren erwogen werden [2]. Als unabhängiger prognostischer Faktor hinsichtlich eines verkürzten Überlebens geht mit jeder weiteren Erhöhung des sFerritin-Spiegels eine Steigerung des Mortalitätsrisikos einher [73]. Ziel der Eisenchelattherapie ist die Reduktion des Gesamtkörper Eisens in einen Bereich, in dem ein möglichst geringes Risiko für Komplikationen der sekundären Hämosiderose besteht, bei gleichzeitiger Minimierung des Risikos für Nebenwirkungen der Eisenchelattherapie.

Zugelassen sind das subkutan applizierte Deferoxamin und das oral verabreichte Deferasirox [83, 84]. Wie auch bei der Gabe von EK-Transfusionen geht die Anwendung von Eisenchelatoren selbst mit dem Risiko von zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Nierenschäden (Deferoxamin, Deferasirox), Hepatopathien (Deferasirox), unangenehmen Hautreizungen (Deferoxamin) sowie Okulo- und Ototoxizität (Deferoxamin, Deferasirox) einher [83, 84]. Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen sind zudem häufig und können die Therapieadhärenz der Patient:innen vermindern [85, 86]. In einer Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Deferasirox bei Patient:innen mit MDS war bei knapp der Hälfte der Therapieabbrecher der Grund für den Behandlungsabbruch das Auftreten von Nebenwirkungen [86]. Diese können zudem zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität beitragen, da beispielsweise die Injektionszeiten für Deferoxamin sehr lang sind (mindestens acht Stunden) und die Patient:innen während dieser Zeit an spezielle Pumpensysteme gebunden sind. Trotz der derzeitigen Möglichkeiten gelingt es bei vielen Patient:innen nicht, die Komplikationen der Eisenüberladung vollständig zu vermeiden bzw. diese ausreichend zu kontrollieren. Vorteilhafter als die Verminderung der Folgen der sekundären Eisenüberladung durch die Eisenchelattherapie ist daher die Vermeidung der Transfusionen selbst, was sich auch in den etablierten und anerkannten Therapiezielen einer Transfusionsfreiheit bzw. Reduktion der Transfusionslast widerspiegelt [87, 88].

Therapeutischer Wert von Luspatercept im Anwendungsgebiet der Niedrigrisiko-MDS

Vor der Verfügbarkeit von Luspatercept bestand ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einem Arzneimittel, das die Transfusionslast senkt und zu einer besseren Kontrolle der Erkrankung, insbesondere der Anämie, führt

Mit Ausnahme der alloSZT, die vor allem jüngeren Hochrisiko-MDS-Patient:innen (< 65 Jahren) mit gutem Allgemeinzustand und geeignetem Spender vorbehalten ist, stehen derzeit keine kurativen Therapieoptionen für Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen zur Verfügung. Zur

Behandlung der Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS steht prinzipiell die EPO-Therapie als krankheitsspezifische Erstlinientherapie, sowie eine supportive Transfusionstherapie mit EK, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren zur Verfügung. Ziel der EPO-Therapie ist eine Vermeidung der Transfusionstherapie und der damit verbundenen Beeinträchtigungen und Komplikationen. Erfolgsaussichten einer EPO-Therapie sinken mit steigendem EPO-Spiegel und steigendem Transfusionsbedarf [53, 82]. Die Ansprechraten bei Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen liegen bei 30–60 %, die mediane Dauer eines Ansprechens bei 1–2 Jahren [53, 85]. Gemäß der aktuellen Leitlinie des NCCN wird ein Therapieversagen als fehlender Anstieg des Hämoglobinwerts um 1,5 g/dl oder als fehlender Rückgang des Bedarfs an EK-Transfusionen nach 6–8 Wochen der EPO-Behandlung definiert [4].

Vor der Zulassung von Luspatercept im Jahr 2020 standen für MDS-Patient:innen, die für einen potentiell kurativen Therapieansatz nicht infrage kommen und bei denen eine EPO-Therapie versagt hat oder die dafür nicht geeignet sind, keine weiteren zugelassenen Behandlungsalternativen – mit Ausnahme der supportiven Transfusionstherapie mit EK, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren, – zur Verfügung. Die Transfusionstherapie ist somit einerseits lebensnotwendig, birgt aber andererseits das Risiko teils schwerwiegender Folgekomplikationen, wie die Eisenüberladung, und vermag keine stabile Linderung der Anämie zu erreichen. Infolge des progressiven Charakters von MDS verschlechtert sich im Verlauf die Anämie und der Transfusionsbedarf steigt. Spontanremissionen, die die Notwendigkeit einer Transfusionstherapie aufheben würden, sind nicht bekannt. Aufgrund dieser Limitationen geht die Transfusionstherapie mit erheblichen physischen, psychosozialen und zeitlichen Belastungen für die MDS-Patient:innen einher und stellt eine unzureichende therapeutische Maßnahme dar.

Entsprechend bestand vor der Zulassung von Luspatercept bei Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, ein großer, ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einem Arzneimittel, das zu einer verbesserten Bereitstellung funktionsfähiger, körpereigener Erythrozyten führt und dadurch die Abhängigkeit von Spender-Erythrozyten verringert.

Vor der Verfügbarkeit von Luspatercept bestand ein hoher ungedeckter gesellschaftlicher Bedarf nach einem Arzneimittel, das die Transfusionslast senkt und damit zur Einsparung von Blutprodukten beiträgt

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 [89, 90]. Vor jeder Substitutionsbehandlung mit Blutprodukten sollte die Möglichkeit anderer Maßnahmen zur Behebung chronischer oder akuter Mangelzustände geprüft und solche gegebenenfalls bevorzugt eingesetzt werden.

Die Querschnitts-Leitlinien „Hämotherapie“ der BÄK enthalten Empfehlungen, die dazu beitragen sollen Blutpräparate und -produkte durch eine kritische Indikationsstellung bestmöglich anzuwenden und die Risiken der Behandlung, z. B. durch Infektionsübertragungen, zu vermeiden. Gleichzeitig weisen die Leitlinien darauf hin, dass die begrenzten Ressourcen der aus freiwilligen Blutspenden gewonnenen Blutprodukte zu einem besonders sorgfältigen Umgang verpflichten. Die Indikation zur Gabe von EK sollte grundsätzlich streng gestellt werden und bei Patient:innen mit akuter oder chronischer Anämie muss der Versuch unternommen werden, die Ursache der Anämie zu klären und ggf. eine kausale Therapie einzuleiten [89]. Auch MDS-Patient:innen mit alleiniger supportiver Versorgung sollten restriktiv transfundiert werden, um die begrenzten Blutprodukte einzusparen.

Insbesondere vor dem Hintergrund der Covid-19 Pandemie hat dieser Aspekt noch mehr an Bedeutung gewonnen: eine Umfrage in mehreren europäischen Ländern ergab, dass die Bereitschaft zur Blutspende potentieller Spender:innen während der Covid-19 Pandemie um etwa die Hälfte gesunken ist [91]. In Deutschland gaben 45 % der regelmäßigen Spender:innen an, dass sie während der Pandemie seltener Blut gespendet haben, als vor der Pandemie [91]. Infolgedessen stehen vermindert Blutprodukte für die Versorgung bedürftiger Patient:innen zur Verfügung. Darüber hinaus wird die adäquate Versorgung transfusionsabhängiger Patient:innen in diesem Zusammenhang auch durch krankheitsbedingte Ausfälle des ärztlichen Personals und die kurzfristige Schließung medizinischer Einrichtungen gefährdet [92].

Auch die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) registrierte einen deutlichen Rückgang der Blutspenden im Verlauf der Covid-19 Pandemie. In einer aktuellen Stellungnahme der DGTI wird darauf hingewiesen, dass dieser Umstand den generellen Mangel an Blutspenden in Deutschland weiter verschärft [93]. Des Weiteren weist die DGTI darauf hin, dass auch der demographische Wandel stark zum deutschlandweiten Mangel an Blutprodukten beiträgt. Während ältere Menschen nicht mehr für die Blutspende geeignet sind, benötigen sie aufgrund eines höheren Risikos für Krankheiten gleichzeitig oft vermehrt Transfusionen. Langfristig könnte dies zu einem bundesweiten Defizit an Blutprodukten führen [93, 94].

Eine ausreichende Versorgung mit Blutprodukten ist für MDS-Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie essentiell. Ein Mangel an Blutkonserven kann zur Verzögerung der Behandlung führen, wodurch unnötige zusätzliche Belastungen für Patient:innen entstehen. Beispielsweise werden mehrfach Besuche im Krankenhaus nötig, wodurch wiederum die Lebensqualität der Patient:innen beeinträchtigt wird. Bei einer globalen Umfrage unter Ärzt:innen, die regelmäßig MDS-Patient:innen behandelten, gaben über 65 % der Befragten an, dass ein Mangel an Blutprodukten zu einer Verzögerung der Transfusion mit EK bei den von ihnen behandelten Patient:innen geführt habe [95]. Im Schnitt verzögerte sich die Transfusion aufgrund des Mangels an Blutprodukten um 4,2 Tage, wodurch ca. 17 % der behandelten Patient:innen gezwungen waren zusätzliche medizinische Leistungen in Anspruch zu nehmen [95].

Therapieansätze, die die Symptomatik der Anämie lindern und dadurch die Indikationsstellung für Transfusionen reduzieren bzw. vermeiden und entsprechend die Anzahl an transfundierten

Blutprodukten reduzieren, stellen somit wertvolle und langfristig essentielle Maßnahmen dar. Blutbanken können so entlastet und die adäquate Versorgung mit Blutprodukten gesichert werden.

Mit der Zulassung von Luspatercept ist es möglich diese Therapieansätze gezielt zu adressieren.

Luspatercept deckt den therapeutischen und gesellschaftlichen Bedarf

Luspatercept ist der erste Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der Erythrozyten-Reifungs-Aktivatoren (ERA)³, der eine aktive Behandlung des Erythrozyten-Reifungs-Defekts bei erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, ermöglicht.

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

Durch die Wirkung in der späten Phase der Erythropoese (Ausreifungsphase) grenzt sich Luspatercept grundlegend von der Wirkweise von EPO ab, deren Hauptwirkung die Stimulation der Proliferation von frühen erythroiden Vorläuferzellen in der Wachstumsphase der Erythropoese ist [65]. Der Defekt in der Ausreifungsphase der Erythropoese kann durch EPO somit nicht korrigiert werden. Luspatercept kann hingegen unabhängig vom endogenen EPO-Spiegel und auch bei Patient:innen, die auf EPO nicht (mehr) ansprechen, wirken [53, 65, 96]. Luspatercept ist damit das erste Arzneimittel, das den Erythrozyten-Reifungs-Defekt in der späten Phase der Erythropoese gezielt adressiert.

Gleichzeitig ermöglicht Luspatercept durch die Stimulation der Ausdifferenzierung von Erythrozyten die körpereigene, kontinuierliche Bildung von Erythrozyten und damit auch von Hämoglobin. Im Gegensatz zur Transfusionstherapie, welche durch schwankende Hb-Spiegel gekennzeichnet ist, kann die Behandlung mit Luspatercept zu einer Verbesserung der Erythropoese und damit zur stabilen Erhöhung des Hb-Spiegels führen. Dies spiegelt sich einerseits in einer Linderung der Anämie wider und hat andererseits zur Folge, dass EK-Transfusionen eingespart bzw. vermieden werden können. Für Patient:innen bedeutet dies eine spürbar bessere Kontrolle der Erkrankung, eine zeitliche Entlastung und eine deutliche Reduktion des Risikos von transfusionsbedingten Komplikationen und Nebenwirkungen. Dadurch kann auch die Lebensqualität der MDS-Patient:innen langfristig erhalten werden.

³ Im Englischen: *erythroid maturation agent*, EMA

Luspatercept erreicht damit alle wichtigen Therapieziele im Anwendungsgebiet der Niedrigrisiko-MDS (siehe auch Modul 4 B, Studienergebnisse MEDALIST):

- eine **klinisch relevante Besserung der Erythropoese**: statistisch signifikante Erhöhung und Stabilisierung des Hb-Werts um im Mittel 1,19 g/dl im Luspatercept-Arm, während die Hb-Werte im Placebo-Arm im Mittel lediglich um 0,66 g/dl stiegen,
- die damit einhergehende **Linderung der Anämie-Symptomatik**
- eine **Reduktion der Transfusionslast**, bis hin zur **langfristigen Transfusionsfreiheit**: Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen bei 13,1 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm gegenüber nur 1,3 % der Patient:innen unter Placebo,
- den **Erhalt der Lebensqualität und Verbesserung der Autonomie** sowie
- **Zeitersparnis** und **mehr Flexibilität im Alltag** durch die Reduktion medizinischer Interventionen.

Luspatercept wird alle drei Wochen subkutan injiziert. Im Gegensatz zu EK-Transfusionen, die mit einem hohen generellen und zeitlichen Aufwand für die Testung, Beschaffung, Dokumentation und Verabreichung einhergehen, ist Luspatercept somit deutlich unkomplizierter und zeitsparender zu verabreichen. Die Anwendung von Luspatercept bedeutet im Vergleich zu EK-Transfusionen einen deutlich geringeren Aufwand für die betroffenen Patient:innen, deren Angehörige und das medizinische Personal. Weitere Limitationen einer Transfusionstherapie, wie begrenzte Verfügbarkeit passender Spender-EK und ein Restrisiko für Transfusionsrisiken (z. B. Infektionen), treffen für Luspatercept ebenfalls nicht zu, was dessen Anwendung deutlich vereinfacht.

Zusammenfassend deckt Luspatercept den dringenden therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet und erreicht das primäre Ziel einer Behandlung von Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS: „die Erhaltung der Lebensqualität und der Autonomie“ [2] durch eine klinisch relevante Besserung der späten Phase der Erythropoese, Linderung der Anämie und Vermeidung von EK-Transfusionen sowie der Reduktion transfusions-assoziiierter Komplikationen. Luspatercept verbindet eine hohe Wirksamkeit mit einem annehmbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen ermöglicht Luspatercept betroffenen Patient:innen eine deutlich bessere Kontrolle ihrer Erkrankung, was einen breiten Einsatz von Luspatercept unterstützt.

Luspatercept wurde im Jahr 2020 zugelassen und wird in aktuellen Leitlinien im Anwendungsgebiet der Niedrigrisiko-MDS als Therapieoption empfohlen [2-4]. Dies unterstreicht den Nutzen und Zusatznutzen, den Luspatercept für die Behandlung bei erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, hat.

Gleichzeitig deckt Luspatercept auch den bestehenden gesellschaftlichen Bedarf, indem es durch die Senkung der Transfusionslast bis hin zur langfristigen Transfusionsfreiheit bei MDS-Patient:innen, den Einsatz an transfundierten EKs reduziert. Dies ist vor dem Hintergrund der zunehmenden Limitation in der Verfügbarkeit von Blutprodukten ein bedeutender Beitrag zum geforderten restriktiven Einsatz und der Einsparung von Blutprodukten.

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®) ist gemäß Fachinformation zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, zugelassen [51].

Die Herleitung zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von MDS 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-561 [97]). Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz bilden die Basis zur Abschätzung der Zielpopulation von Luspatercept in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Laut den tragenden Gründen zum Verfahren liegen Unsicherheiten zu den Angaben im Dossier hauptsächlich in der Berechnung der Ausgangsbasis, dem tatsächlichen Anteil von MDS-Patient:innen mit niedrigem Risiko gemäß IPSS-R je nach Bezugnahme zur Inzidenz oder Prävalenz sowie in der Verwendung der jährlichen Steigerungsrate der Inzidenz myeloischer Leukämien zur Berechnung der Entwicklung der Neuerkrankungen mit MDS begründet [98]. Diese Unsicherheiten ergeben sich zwangsläufig aus der limitierten Datenlage zur Epidemiologie der MDS und wurden im Dossier zum Verfahren D-561 eingehend diskutiert.

Im Beschluss zur Erstbewertung von Luspatercept vom 21. Januar 2021 legt der G-BA die Angaben aus dem Dossier zum Verfahren D-561 zugrunde und bestätigt damit die Plausibilität der Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der MDS sowie zur Zielpopulation von Luspatercept [99]. Aus diesem Grund wird im vorliegenden Dossier an der ursprünglichen Herleitung zur Prävalenz und Inzidenz, sowie der Darstellung der Zielpopulation von Luspatercept festgehalten. Im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung wurden die Angaben der Prävalenz und Inzidenz der MDS anhand aktuell verfügbarer Daten durch BMS geprüft. Als Ergebnis dieser Prüfung wurde die Berechnung zur Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz aktualisiert, indem eine

aktualisierte jährliche Steigerungsrate von myeloischen Leukämien für die nun verfügbaren Jahre 2015–2019 angewendet wurde. Der Anteil an MDS-Patient:innen an der GKV-Population wird für das Jahr 2022 berechnet, für das die aktuellsten verfügbaren Bevölkerungs- und Versichertenzahlen vorliegen.

Eine ausführliche Beschreibung der Datenquellen sowie der Methodik zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz von MDS, ist im Dossier zur Nutzenbewertung von Luspatercept als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) dargestellt (Verfahrensnummer D-561) [97].

Inzidenz der MDS in Deutschland

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

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

Tabelle 3-3: Inzidenz der MDS in Deutschland

Quelle (Jahr)	Weiblich	Männlich	Gesamt
RKI (2013) [100]	1.800 (2,0/100.000) ⁽¹⁾	2.290 (3,6/100.000) ⁽¹⁾	4.090
Hochrechnung von Versorgungsstrukturdaten (2018) [101]	N.A.	N.A.	5.543

⁽¹⁾ Altersstandardisierte Rate nach alter Europastandardbevölkerung
N.A.: nicht angegeben; RKI: Robert Koch-Institut

Prävalenz der MDS in Deutschland

Die Angaben zur Prävalenz der MDS wurden basierend auf der letzten vom RKI publizierten Inzidenz aus dem Jahr 2013 berechnet. Bundesweite Inzidenzschätzungen über mehrere Jahre, anhand derer eine geeignete MDS-spezifische jährliche Steigerungsrate ermittelt werden könnte, liegen für MDS nicht vor. Aus diesem Grund wurde zur Berechnung der Prävalenz die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate der Inzidenz von myeloischen Leukämien (ICD-10 C92) in den Jahren 2015–2019⁴ herangezogen. Damit ergibt sich eine geschätzte 5-Jahres-Prävalenz von 14.030 MDS-Patient:innen in Deutschland.

⁴ Die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate der Inzidenz von myeloischen Leukämien (ICD-10 C92) bei Erwachsenen (Altersgruppe 20–85+) in den Jahren 2015–2019 beträgt 0,57 %. Die Berechnung der Steigerungsrate beruht auf den Daten des Zentrum für Krebsregisterdaten (Zfkd) [102].

Die Ergebnisse der Hochrechnung ausgehend von Versorgungsstrukturdaten aus dem Jahr 2018 zeigen eine geschätzte 1-Jahresprävalenz von 20.014 MDS-Patient:innen [101].

Der höhere Schätzwert der Prävalenz von MDS in Deutschland aus der Hochrechnung von Versorgungsstrukturdaten kann, wie bei der Inzidenzschätzung, durch den aktuelleren Zeitraum der Datenerhebung bedingt sein. Da ein Großteil der Patient:innen mit MDS eine Lebenserwartung von mehreren Jahren aufweisen, ist von einer guten Vergleichbarkeit der 1- und 5-Jahres-Prävalenz auszugehen.

Insgesamt wird die Prävalenz von MDS in Deutschland somit auf **14.030–20.014** MDS-Patient:innen geschätzt (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Prävalenz der MDS in Deutschland

Quelle (Jahr)	Weiblich	Männlich	Gesamt
Berechnung basierend auf der RKI-Inzidenz 2013 [100]	6.175 ⁽¹⁾	7.855 ⁽¹⁾	14.030
Hochrechnung Versorgungsstrukturdaten (2018) [101]	N.A.	N.A.	20.014

⁽¹⁾ Anteile entsprechend der Verteilung der Inzidenz in Tabelle 3-3
N.A.: nicht angegeben; RKI: Robert Koch-Institut

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

MDS treten mit einem medianen Erkrankungsalter von ca. 71–78 Jahren vor allem im fortgeschrittenen Alter auf [2, 40, 100, 103, 104]. Die Inzidenz und Prävalenz steigen ab einem Alter von ca. 50 Jahren stark an. Bei Kindern und Jugendlichen werden nur sehr selten Fälle von MDS beschrieben [100]. In den MDS-Registerauswertungen und Analysen des TM MDS war keine:r der erfassten Patient:innen jünger als 18 Jahre [40, 103, 104].

Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (männliche MDS-Patienten: 56–60 %; weibliche MDS-Patientinnen: 40–44 %) [2, 40, 103, 104].

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

Prognose der Inzidenz und Prävalenz

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

Bei der Erkrankung MDS handelt es sich um eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters. Dementsprechend ist mit steigender Lebenserwartung und zunehmender Alterung der Gesellschaft mit einer entsprechenden Zunahme der Erkrankungshäufigkeit zu rechnen [103]. Valide

Prognosen hinsichtlich dieses demografischen Wandels sind mit ausreichender Sicherheit aufgrund der Vielzahl von Einflussmöglichkeiten nicht abschließend möglich.

Als Annäherung wurde die geschätzte Inzidenz und Prävalenz mithilfe der durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate der Inzidenz von myeloischen Leukämien (ICD-10 C92) bei Erwachsenen (Altersgruppe 20–85+) in den Jahren 2015–2019 über die nächsten fünf Jahre extrapoliert (s. Tabelle 3-5). Aufgrund der Limitationen dieser Herangehensweise hinsichtlich der Übertragbarkeit der Steigerungsrate von myeloischen Leukämien auf MDS sowie dem nicht abschließend bewertbaren Einfluss des demographischen Wandels auf die Entwicklung der Fallzahlen, ist diese Schätzung mit Unsicherheit behaftet.

Insgesamt wird von einer tendenziell steigenden Fallzahl ausgegangen. Ausgehend von den Schätzungen der Inzidenz und Prävalenz für das Jahr 2018 kann mit einer durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate von 0,57 % (Neuerkrankungsfälle von myeloischen Leukämien (ICD-10 C92)) für das Jahr 2028 von 4.329–5.867 inzidenten Fällen und einer Prävalenz von 14.851–21.185 Fällen ausgegangen werden.

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

Jahr	Vorausberechnung der Inzidenz ⁽¹⁾		Vorausberechnung der Prävalenz ⁽¹⁾	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
2018 ⁽²⁾	4.090	5.543	14.030	20.014
2019	4.113	5.575	14.110	20.128
2020	4.137	5.606	14.190	20.243
2021	4.160	5.638	14.271	20.358
2022	4.184	5.670	14.353	20.474
2023	4.208	5.703	14.434	20.591
2024	4.232	5.735	14.517	20.708
2025	4.256	5.768	14.599	20.826
2026	4.280	5.801	14.683	20.945
2027	4.305	5.834	14.766	21.064
2028	4.329	5.867	14.851	21.185

⁽¹⁾ Vorausberechnung basierend auf durchschnittlicher jährlicher Steigerungsrate von 0,57 % der Neuerkrankungsfälle von myeloischen Leukämien (ICD-10 C92) bei Patient:innen ≥ 20 Jahre in den Jahren 2015–2019 [102]

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

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

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ⁽¹⁾	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ⁽²⁾
Luspatercept (Reblozyl®)	900–2.125	787–1857
<p>⁽¹⁾ Berechnung basierend auf 69421785 Erwachsenen in Deutschland im Jahr 2018 [105]. ⁽²⁾ Berechnung basierend auf einem Anteil von 87,4 % GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung (73.675.956/84.270.625) in Deutschland im Jahr 2022 [106, 107].</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>		

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 Beschreibung der verwendeten Datenquellen sowie die Methodik zur Herleitung der Anzahl an GKV-Patient:innen in der Zielpopulation wurde im Dossier zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Luspatercept als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) ausführlich dargestellt (Verfahrensnummer D-561 [97]). Grundlage für die Berechnung bildet die Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von MDS. Der G-BA bestätigt mit seinem Beschluss vom 21. Januar 2021 die im Orphan-Dossier angegebene Anzahl an GKV-Patient:innen in der Zielpopulation von Luspatercept [99]. Analog zur Schätzung der

Prävalenz und Inzidenz, wird daher ebenfalls bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation auf die Erstbewertung von Luspatercept abgestellt.

Im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung erfolgt eine Aktualisierung des prozentualen Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtpopulation auf 87,4 % im Jahr 2022 anhand der letzten verfügbaren demografischen Angaben des statistischen Bundesamtes (DESTATIS) und der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) [106, 107].

Die Anzahl an erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, wird in Deutschland auf **900 bis 2.125 Patient:innen** (s. Tabelle 3-7) geschätzt.

Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl an Patient:innen in der Zielpopulation

Analyseschritt	Datenquelle	Zielgröße	relativer Anteil an vorherigem Schritt	Anzahl Patient:innen in der Zielpopulation (deutsche Gesamtbevölkerung)
A Anzahl prävalente Patient:innen mit MDS	Eigene Berechnung auf Basis der RKI-Inzidenz ⁽¹⁾	14.030	/	14.030–20.014
	Hochrechnung Versorgungsstrukturdaten [101]	20.014		
B Anzahl prävalente erwachsene Patient:innen mit MDS	deutsches MDS-Register [104]	100 %	100 %	14.030–20.014
	NIHO-MDS-Register [103]	100 %		
	TM MDS [40]	100 %		
C Anzahl prävalente erwachsene Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS ⁽²⁾	deutsches MDS-Register [104]	72,0 %	72,0 %–82,6 %	10.102–16.532
	TM MDS [40]	74,8 %		
	NIHO-MDS-Register [103]	82,6 %		
D Anzahl prävalente erwachsene Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS <u>mit Ringsideroblasten</u> ⁽³⁾	deutsches MDS-Register [104]	18,5 %	18,5 %–20,5 %	1.869–3.389
	TM MDS [40]	20,5 %		

Analyseschritt	Datenquelle	Zielgröße	relativer Anteil an vorherigem Schritt	Anzahl Patient:innen in der Zielpopulation (deutsche Gesamtbevölkerung)
E Anzahl prävalente erwachsene Patient:innen mit <u>transfusionsabhängiger Anämie</u> aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten	TM MDS [40]	82,3 %	82,3 %– 88,2 %	1.538–2.989
	deutsches MDS-Register [104]	88,2 %		
F Anzahl prävalente erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten <i>a) die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben⁽⁴⁾</i> <i>b) die für eine EPO-basierte Therapie nicht geeignet sind⁽⁵⁾</i> <u>die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind</u>	TM MDS [40]	10,8 %	10,8 %– 30,9 %	900–2.125
	deutsches MDS-Register [104]	30,9 %		
	deutsches MDS-Register [104]	40,2 %	40,2 %– 47,7 %	
	TM MDS [40]	47,7 %		
	TM MDS [40]	58,5 %	58,5 %– 71,1 %	
	deutsches MDS-Register [104]	71,1 %		

(1) Für Details zur Berechnung vergleiche Angaben im Orphan-Dossier und Dokumente zum Verfahren (Verfahrensnummer D-561)[97].

(2) Niedrigrisiko-MDS definiert als sehr niedriges, niedriges oder intermediäres Risiko gemäß IPSS-R

(3) MDS mit Ringsideroblasten definiert gemäß WHO-Klassifikation 2016 (MDS-RS: MDS-RS-SLD und MDS-RS-MLD)

(4) Definiert als ESA erhalten und abschließend abgebrochen (unabhängig vom Grund des Therapieabbruchs)

(5) Definiert als ESA-ungeeignet entsprechend Einschätzung des Arztes (TM MDS) bzw. annähernd abgeschätzt als Patienten, die ESA nicht erhalten haben (deutsches MDS-Register).

EPO: Erythropoetin; ESA: Erythropoese-stimulierende Agenzien (*Erythropoiesis-Stimulating Agents*); IPSS-R: *International Prognostic Scoring System-Revised*; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); MLD: *Multilineage Dysplasia* (Mehrlinien-Dysplasie); NIHO-MDS-Register: MDS-Register der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen; RS: Ringsideroblasten; SLD: *Single Lineage Dysplasia* (Einlinien-Dysplasie); TM: Therapiemonitor; WHO: *World Health Organization*

Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Der GKV-Anteil wurde berechnet als prozentualer Anteil der GKV-Versicherten⁵ im Jahr 2022 sowie dem Bevölkerungsstand desselben Jahres nach Angaben von DESTATIS und GBE-Bund [106, 107]:

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

Der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtpopulation beträgt 87,4 % (73.675.956/84.270.625 Personen) für das Jahr 2022 (aktuellste verfügbare Bevölkerungs- und Versichertenzahlen für Deutschland). Für das vorliegende Anwendungsgebiet ergibt sich somit eine Anzahl von **787 bis 1.857 erwachsenen Patient:innen⁶ 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 3-8 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 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Luspatercept (Reblozyl®)	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	beträchtlich	787–1.857
EPO: Erythropoetin; MDS: Myelodysplastische Syndrome			

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

⁶ Anzahl Patient:innen in der Zielpopulation von Luspatercept in der GKV (900–2.125 × Anteil GKV-Patient:innen (87,4 %) = 787–1.857).

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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 MDS-Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (vgl. Abschnitt 3.2.4). Die Herleitung der Zielpopulation basiert auf den Angaben im Dossier zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Luspatercept als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) (Verfahrensnummer D-561 [97]). Die berechnete Spanne wurde im Beschluss des G-BA vom 21. Januar 2021 bestätigt und ein Zusatznutzen wurde für die gesamte Zielpopulation beschlossen [99]. Da sich zudem aus den in Modul 4 B dargestellten Daten keine Hinweise auf einen zwischen Patientengruppen unterschiedlichen Zusatznutzen ergeben, erfolgt auch im vorliegenden Dossier entsprechend keine weitere Aufteilung der Zielpopulation. Der Nachweis des Zusatznutzens ist in Modul 4 B detailliert dargestellt.

Auf Basis der Ergebnisse in Modul 4 B, lässt sich insgesamt für erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, ein **beträchtlicher** Zusatznutzen feststellen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Beschreibung der Erkrankung; therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Informationen zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs sind den Angaben aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Luspatercept (Verfahrensnummer D-561 [97]) entnommen. Im Rahmen der Neubewertung wurde zur Überprüfung der Aktualität der Angaben am 23.11.2022 nach Aktualisierungen und Updates der als relevant identifizierten Publikationen und Leitlinien gesucht. Zudem erfolgte ein kontinuierliches Monitoring der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed und der Leitliniendatenbank AWMF nach aktuellen Leitlinien und Publikationen mit Relevanz für den deutschen Versorgungskontext. Relevante Treffer wurden entsprechend im vorliegenden Dossier 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 Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der MDS wurden dem Dossier zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Luspatercept als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) (Verfahrensnummer D-561) entnommen. Eine detaillierte Beschreibung der herangezogenen Quellen und Methodik kann dort bezogen werden. Im Rahmen der Neubewertung wurde die verwendete jährliche Steigerungsrate myeloischer Leukämien (ICD-10 C.92) anhand aktualisierter Angaben für die Jahre 2015–2019 neu berechnet und für die Prävalenzberechnung sowie die Vorausberechnung der Inzidenz und Prävalenz der MDS zugrunde gelegt.

Anzahl der Patient: innen in der Zielpopulation

Die Angaben zur Herleitung der Zielpopulation wurde dem Dossier zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Luspatercept als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) (Verfahrensnummer D-561) entnommen. Eine detaillierte Beschreibung der herangezogenen Quellen und Methodik kann dort bezogen werden.

Die Übertragung der Anzahl der gesetzlich versicherten Patient:innen in der Zielpopulation auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland erfolgte unter Berücksichtigung aktueller offizieller Statistiken des statistischen Bundesamtes und der Angaben von GBE-Bund (www.gbe-bund.de) für das Jahr 2022:

- Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2022 (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 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. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. (2022): The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*; 36(7):1703-19.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) (2023): Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome). [Zugriff: 16.04.2023]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds/@_@guideline/html/index.html.
3. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U, et al. (2021): Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 32(2):142-56.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2022): NCCN Guidelines Myelodysplastic Syndromes. Version 1.2023. [Zugriff: 21.11.2022]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1446>.
5. Nachtkamp K, Stark R, Strupp C, Kundgen A, Giagounidis A, Aul C, et al. (2016): Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*; 95(6):937-44.
6. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R, et al. (2011): Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry. *Leukemia research*; 35(12):1591-6.
7. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. (2012): Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*; 120(12):2454-65.
8. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, Hasserjian RP, Arango Ossa JE, Nannya Y, et al. (2022): Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evidence*; 1(7):EVIDoa2200008.
9. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. (2013): Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*; 122(22):3616-27; quiz 99.
10. Bejar R (2017): Implications of molecular genetic diversity in myelodysplastic syndromes. *Current opinion in hematology*; 24(2):73-8.
11. Shallis RM, Ahmad R, Zeidan AM (2018): The genetic and molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol*; 101(3):260-71.
12. Sperling AS, Gibson CJ, Ebert BL (2017): The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal haematopoiesis to secondary leukaemia. *Nature reviews Cancer*; 17(1):5-19.
13. Kennedy JA, Ebert BL (2017): Clinical Implications of Genetic Mutations in Myelodysplastic Syndrome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 35(9):968-74.
14. Li AJ, Calvi LM (2017): The microenvironment in myelodysplastic syndromes: Niche-mediated disease initiation and progression. *Exp Hematol*; 55:3-18.

15. Bulycheva E, Rauner M, Medyouf H, Theurl I, Bornhauser M, Hofbauer LC, et al. (2015): Myelodysplasia is in the niche: novel concepts and emerging therapies. *Leukemia*; 29(2):259-68.
16. Schroeder T, Geyh S, Germing U, Haas R (2016): Mesenchymal stromal cells in myeloid malignancies. *Blood research*; 51(4):225-32.
17. Ghobrial IM, Detappe A, Anderson KC, Steensma DP (2018): The bone-marrow niche in MDS and MGUS: implications for AML and MM. *Nature reviews Clinical oncology*; 15(4):219-33.
18. Pronk E, Raaijmakers M (2019): The mesenchymal niche in MDS. *Blood*; 133(10):1031-8.
19. Barreyro L, Chlon TM, Starczynowski DT (2018): Chronic immune response dysregulation in MDS pathogenesis. *Blood*; 132(15):1553-60.
20. D'Silva S, Rajadhyaksha SB, Sing M (2018): Immune Dysregulation in MDS: The Role of Cytokines and Immune Cells. [Zugriff: 16.04.2023]. URL: <https://www.intechopen.com/books/recent-developments-in-myelodysplastic-syndromes/immune-dysregulation-in-mds-the-role-of-cytokines-and-immune-cells>.
21. Sallman DA, List A (2019): The role of innate immunity in MDS pathogenesis. *Hemisphere*; 3(Suppl):135-7.
22. Ganan-Gomez I, Wei Y, Starczynowski DT, Colla S, Yang H, Cabrero-Calvo M, et al. (2015): Deregulation of innate immune and inflammatory signaling in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*; 29(7):1458-69.
23. Foran JM, Shammo JM (2012): Clinical presentation, diagnosis, and prognosis of myelodysplastic syndromes. *The American journal of medicine*; 125(7 Suppl):S6-13.
24. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. (2016): The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*; 127(20):2391-405.
25. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. (2009): The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*; 114(5):937-51.
26. Patnaik MM, Hanson CA, Sulai NH, Hodnefield JM, Knudson RA, Ketterling RP, et al. (2012): Prognostic irrelevance of ring sideroblast percentage in World Health Organization-defined myelodysplastic syndromes without excess blasts. *Blood*; 119(24):5674-7.
27. Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, Ambaglio I, Jadersten M, Jansson M, et al. (2015): SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. *Blood*; 126(2):233-41.
28. Kasprzak A, Nachtkamp K, Gattermann N, Germing U (2022): Assessing the Prognosis of Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS). *Cancers (Basel)*; 14(8)
29. Haferlach T, Gattermann N, Giagounidis A (2021): *Myelodysplastische Syndrome von A bis Z*. Thieme Verlag Stuttgart.
30. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, et al. (1997): International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*; 89(6):2079-88.
31. Neukirchen J, Lauseker M, Blum S, Giagounidis A, Lubbert M, Martino S, et al. (2014): Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: a multicenter study. *Leukemia research*; 38(1):57-64.
32. de Swart L, Smith A, Johnston TW, Haase D, Droste J, Fenau P, et al. (2015): Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients

- with lower-risk myelodysplastic syndromes: a report from the prospective European LeukaemiaNet MDS (EUMDS) registry. *Br J Haematol*; 170(3):372-83.
33. Mangaonkar AA, Lasho TL, Finke CM, Gangat N, Al-Kali A, Elliott MA, et al. (2018): Prognostic interaction between bone marrow morphology and SF3B1 and ASXL1 mutations in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Blood Cancer J*; 8(2):18.
 34. Malcovati L, Cazzola M (2013): Refractory anemia with ring sideroblasts. *Best Pract Res Clin Haematol*; 26(4):377-85.
 35. Dayyani F, Conley AP, Strom SS, Stevenson W, Cortes JE, Borthakur G, et al. (2010): Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer*; 116(9):2174-9.
 36. Neukirchen J, Lauseker M, Hildebrandt B, Nolting AC, Kaivers J, Kobbe G, et al. (2017): Cytogenetic clonal evolution in myelodysplastic syndromes is associated with inferior prognosis. *Cancer*; 123(23):4608-16.
 37. World Health Organization (WHO) (2020): Health Topics Anaemia. [Zugriff: 24.10.2022]. URL: <http://www.who.int/topics/anaemia/en/>.
 38. World Health Organization (WHO) (1968): Scientific Group on Nutritional Anaemias. Nutritional anaemias: report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 13 to 17 March 1967]. Stand: 1968 [Zugriff: 16.04.2023]. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40707/WHO_TRS_405.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
 39. Beutler E, Waalen J (2006): The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*; 107(5):1747-50.
 40. Oncology Information Service (2019): Therapiemonitor - Analysen über das geplante Anwendungsgebiet (AWG) von Luspatercept bei Myelodysplastischen Syndromen (MDS) auf der Basis von Versorgungsdaten in Deutschland.
 41. Oliva EN, Finelli C, Santini V, Poloni A, Liso V, Cilloni D, et al. (2012): Quality of life and physicians' perception in myelodysplastic syndromes. *Am J Blood Res*; 2(2):136-47.
 42. Stauder R, Yu G, Koinig KA, Bagguley T, Fenaux P, Symeonidis A, et al. (2018): Health-related quality of life in lower-risk MDS patients compared with age- and sex-matched reference populations: a European LeukemiaNet study. *Leukemia*; 32(6):1380-92.
 43. Balducci L (2006): Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes: impact on outcomes and quality of life. *Cancer*; 106(10):2087-94.
 44. Koutsavlis I (2016): Transfusion Thresholds, Quality of Life, and Current Approaches in Myelodysplastic Syndromes. *Anemia*; 2016:8494738.
 45. Platzbecker U, Hofbauer LC, Ehninger G, Holig K (2012): The clinical, quality of life, and economic consequences of chronic anemia and transfusion support in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia research*; 36(5):525-36.
 46. Jansen AJ, Essink-Bot ML, Beckers EA, Hop WC, Schipperus MR, Van Rhenen DJ (2003): Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*; 121(2):270-4.
 47. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtkamp K, et al. (2011): Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*; 96(10):1433-40.

48. Frobel J, Cadeddu RP, Hartwig S, Bruns I, Wilk CM, Kundgen A, et al. (2013): Platelet proteome analysis reveals integrin-dependent aggregation defects in patients with myelodysplastic syndromes. *Molecular & Cellular Proteomics : MCP*; 12(5):1272-80.
49. Toma A, Fenaux P, Dreyfus F, Cordonnier C (2012): Infections in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*; 97(10):1459-70.
50. Bryan J, Jabbour E, Prescott H, Kantarjian H (2010): Thrombocytopenia in patients with myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol*; 47(3):274-80.
51. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2020): Reblozyl® 25 mg / 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 19.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
52. Germing U, Oliva EN, Hiwase D, Almeida A (2019): Treatment of Anemia in Transfusion-Dependent and Non-Transfusion-Dependent Lower-Risk MDS: Current and Emerging Strategies. *Hemasphere*; 3(6):e314.
53. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. (2020): Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*; 382(2):140-51.
54. Agberemi R, Group MUPS (2018): Impact of myelodysplastic syndrome and its treatment on quality of life in patients. [Zugriff: 23.01.2020]. URL: https://mdspatientsupport.org.uk/wp-content/uploads/2018/11/1111_MDS_Newsletter_Nov2018_FINAL.pdf.
55. Thomas ML (2012): The impact of myelodysplastic syndromes on quality of life: lessons learned from 70 voices. *The Journal of Supportive Oncology*; 10(1):37-44.
56. Janssen-Cilag GmbH (1994): Erypo® FS 1000 I.E./0,5 ml/ 2000 I.E./0,5 ml/ 3000 I.E./0,3 ml/ 4000 I.E./0,4 ml/ 10 000 I.E./ml/ 40 000 I.E./ml; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 12.12.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
57. Pfizer Pharma GmbH (2007): Retacrit™ Injektionslösung in Fertigspritze; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 12.12.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
58. Sauntharajah Y, Nakamura R, Wesley R, Wang QJ, Barrett AJ (2003): A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*; 102(8):3025-7.
59. Stahl M, DeVeaux M, de Witte T, Neukirchen J, Sekeres MA, Brunner AM, et al. (2018): The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Blood Adv*; 2(14):1765-72.
60. Oliva EN, Alati C, Santini V, Poloni A, Molteni A, Niscola P, et al. (2017): Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. *Lancet Haematol*; 4(3):e127-e36.
61. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R, Krantz S, Lindberg G, Vardiman J, et al. (1997): Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol*; 99(2):344-51.
62. Santini V (2011): Clinical use of erythropoietic stimulating agents in myelodysplastic syndromes. *Oncologist*; 16 Suppl 3:35-42.
63. Giagounidis A (2017): Current treatment algorithm for the management of lower-risk MDS. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2017(1):453-9.

64. Park S, Kelaidi C, Meunier M, Casadevall N, Gerds AT, Platzbecker U (2020): The prognostic value of serum erythropoietin in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a review of the literature and expert opinion. *Ann Hematol*; 99(1):7-19.
65. Kubasch AS, Platzbecker U (2019): Setting Fire to ESA and EMA Resistance: New Targeted Treatment Options in Lower Risk Myelodysplastic Syndromes. *Int J Mol Sci*; 20(16)
66. Park S, Hamel JF, Toma A, Kelaidi C, Thepot S, Campelo MD, et al. (2017): Outcome of Lower-Risk Patients With Myelodysplastic Syndromes Without 5q Deletion After Failure of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 35(14):1591-7.
67. Steensma DP, Bennett JM (2006): The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*; 81(1):104-30.
68. Paul Ehrlich Institut (PEI) (2021): Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2020 Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2020.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
69. Singhal D, Kutyna MM, Chhetri R, Wee LYA, Hague S, Nath L, et al. (2017): Red cell alloimmunization is associated with development of autoantibodies and increased red cell transfusion requirements in myelodysplastic syndrome. *Haematologica*; 102(12):2021-9.
70. Saskin A, Lin Y, Wells RA, Lenis M, Mamedov A, Callum J, et al. (2014): Prophylactic Rh and Kell Antigen Matching Significantly Decreases Rates of Alloimmunization in Transfusion Dependent MDS Patients. *Blood*; 124(21):4297-.
71. Vamvakas EC, Blajchman MA (2009): Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood*; 113(15):3406-17.
72. Shammo JM, Komrokji RS (2018): Clinical consequences of iron overload in patients with myelodysplastic syndromes: the case for iron chelation therapy. *Expert Rev Hematol*; 11(7):577-86.
73. Gattermann N (2018): Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS). *Int J Hematol*; 107(1):55-63.
74. de Swart L, Crouch S, Hoeks M, Smith A, Langemeijer S, Fenaux P, et al. (2020): Impact of red blood cell transfusion dose density on progression-free survival in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Haematologica*; 105(3):632-9.
75. de Swart L, Reiniers C, Bagguley T, van Marrewijk C, Bowen D, Hellstrom-Lindberg E, et al. (2018): Labile plasma iron levels predict survival in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Haematologica*; 103(1):69-79.
76. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. (2007): Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 25(23):3503-10.
77. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglini E, et al. (2005): Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 23(30):7594-603.

78. Harnan S, Ren S, Gomersall T, Everson-Hock ES, Sutton A, Dhanasiri S, et al. (2016): Association between Transfusion Status and Overall Survival in Patients with Myelodysplastic Syndromes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Acta Haematol*; 136(1):23-42.
79. Lawrence L (2017): Why Blood Counts Matter in Myelodysplastic Syndrome. [Zugriff: 23.01.2020]. URL: <https://www.curetoday.com/publications/cure/2017/hematology-2-2017/why-blood-counts-matter-in-myelodysplastic-syndrome>.
80. Blood and Beyond (2020): Rethinking blood use in Europe to improve outcomes for patients. [Zugriff: 20.04.2023]. URL: https://media.bloodandbeyond.com/wp-content/uploads/BloodandBeyond_Rethinking_blood_use_in_Europe.pdf.
81. Lucioni C, Finelli C, Mazzi S, Oliva EN (2013): Costs and quality of life in patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Blood Res*; 3(3):246-59.
82. Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lubbert M, et al. (2009): Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes*; 7:81.
83. Novartis Pharma GmbH (2003): Desferal ® 0,5 g, Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 12.12.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
84. Novartis Pharma GmbH (2006): EXJADE® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 19.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
85. Abetz L, Baladi JF, Jones P, Rofail D (2006): The impact of iron overload and its treatment on quality of life: results from a literature review. *Health Qual Life Outcomes*; 4:73.
86. Killick SB (2017): Iron chelation therapy in low risk myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*; 177(3):375-87.
87. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. (2006): Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*; 108(2):419-25.
88. Platzbecker U, Fenaux P, Ades L, Giagounidis A, Santini V, van de Loosdrecht AA, et al. (2019): Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. *Blood*; 133(10):1020-30.
89. Bundesärztekammer (BÄK) (2020): Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten Gesamtnovelle 2020. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf.
90. Bundesärztekammer (BÄK) (2021): Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie). Gesamtnovelle 2017, umschriebene Fortschreibung 2021. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliH_Lese.pdf.
91. Chandler T, Neumann-Bohme S, Sabat I, Barros PP, Brouwer W, van Exel J, et al. (2021): Blood donation in times of crisis: Early insight into the impact of COVID-19 on blood donors and their motivation to donate across European countries. *Vox Sang*; 116(10):1031-41.

92. Stanworth SJ, New HV, Apolseth TO, Brunskill S, Cardigan R, Doree C, et al. (2020): Effects of the COVID-19 pandemic on supply and use of blood for transfusion. *Lancet Haematol*; 7(10):e756-e64.
93. Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) (2021): Demografischer Wandel gefährdet Versorgung mit Blutprodukten: Transfusionsmediziner fordern bundesweites Monitoring. [Zugriff: 26.04.2022]. URL: https://www.dgti.de/fileadmin/pdf/news/PM_DGTI_regionale_Blutversorgung_Dez_2021_F.pdf.
94. Greinacher A, Weitmann K, Schönborn L, Alpen U, Gloger D, Stangenberg W, et al. (2017): A population-based longitudinal study on the implication of demographic changes on blood donation and transfusion demand. *Blood Adv*; 1(14):867-74.
95. Gupta S, Schroeder T, Kulasekararaj A, Constantino H, Grisolino J, Tang J, et al. (2020): Physicians' experience in blood supply shortages and the top factors that impact the clinical, economic, and humanistic outcomes of myelodysplastic syndrome patients in 5 European countries. Conference Poster.
96. Fenaux P, Kiladjian JJ, Platzbecker U (2019): Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis. *Blood*; 133(8):790-4.
97. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome (MDS)). [Zugriff: 12.12.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/572/>.
98. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome (MDS)). [Zugriff: 22.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7239/2021-01-21_AM-RL-XII_Luspatercept_MDS_D-561_TrG.pdf.
99. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome (MDS)). [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4666/2021-01-21_AM-RL-XII_Luspatercept_MDS_D-561_BAnz.pdf.
100. Robert Koch-Institut (RKI) (2016): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. [Zugriff: 21.11.2022]. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
101. Oncology Information Service (2020): Methodenbeschreibung für die O.I.s) Prävalenzschätzung des Myelodysplastischen Syndroms für das Jahr 2018 in Deutschland.
102. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2023): Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, Myeloische Leukämie (C92), Letzte Aktualisierung: 13.09.2022. [Zugriff: 31.03.2023]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html.
103. Steinmetz HT (2019): Analysen über das geplante Anwendungsgebiet (AWG) von Luspatercept bei Myelodysplastischen Syndromen (MDS) aus dem MDS-Register der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen (NIHO) in Deutschland.

104. Germing U (2020): Registerabfrage - Analysen über das geplante Anwendungsgebiet (AWG) von Luspatercept bei Myelodysplastischen Syndromen (MDS) aus dem deutschen MDS-Register (ehemals Düsseldorf MDS-Register).
105. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2022): Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2021 Deutschland. [Zugriff: 24.10.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html#474508>.
106. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2023): Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2022. [Zugriff: 12.03.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
107. 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: 12.03.2023]. 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=.

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 3-19 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 3-9 bis 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Luspatercept (Reblozyl®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Kontinuierlich in Zyklen: Einmal alle drei Wochen	17,4	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Patientenindividuell	Patientenindividuell	Patientenindividuell
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Kontinuierlich: An fünf bis sieben Tagen pro Woche	260,7 – 365	1
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>EPO: Erythropoetin; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer des zu bewertenden Arzneimittels Luspatercept (Reblozyl®) in Tabelle 3-9 basieren auf der Fachinformation von Reblozyl® [1].

Luspatercept wird zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, angewendet [1]. Bei der Indikation MDS 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 vorläufigen Niederschrift zum Beratungsgespräch nach § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-338, hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, festgelegt [2].

Gemäß G-BA stehen zur Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS bezogen auf den Zulassungsstatus grundsätzlich die Chelatbildner Deferasirox und Deferoxamin zur Verfügung [2]. Deferasirox ist bei transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS jedoch nur zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung angezeigt, wenn eine Deferoxamin-Therapie kontraindiziert oder unangemessen ist [3]. 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 3-9 basieren auf der Fachinformation von Deferoxaminmesilat [4].

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 Therapie-dauer 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 3-10 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Luspatercept (Reblozyl®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Kontinuierlich in Zyklen: Einmal alle drei Wochen	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Patientenindividuell	Patientenindividuell
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Kontinuierlich: An fünf bis sieben Tagen pro Woche	260,7 – 365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>EPO: Erythropoetin; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien)</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Luspatercept (Reblozyl®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	17,4	1. Therapiejahr	
			<u>1. Zyklus:</u> 77,00 mg ⁽¹⁾ (≙ 1 DSF à 75 mg + 1 DSF à 25 mg)	1.087,24 mg – 2.164,47 mg (≙ 17,4 DSF à 75 mg + 1 DSF à 25 mg – 30,8 DSF à 75 mg + 6 DSF à 25 mg)
			<u>2. Zyklus:</u> 61,60 mg – 77,00 mg ⁽¹⁾ (≙ 1 DSF à 75 mg – 1 DSF à 75 mg + 1 DSF à 25 mg)	
<u>3. und 4. Zyklus:</u> 61,60 mg – 102,41 mg ⁽¹⁾ (≙ 1 DSF à 75 mg – 1 DSF à 75 mg + 2 DSF à 25 mg)				
			<u>Ab 5. Zyklus :</u> 61,60 mg – 134,75 mg ⁽¹⁾ (≙ 1 DSF à 75 mg – 2 DSF à 75 mg)	
			Folgetherapiejahre	
			61,60 mg – 134,75 mg ⁽¹⁾ (≙ 1 DSF à 75 mg – 2 DSF à 75 mg)	1.071,84 mg – 2.344,65 mg (≙ 17,4 DSF à 75 mg – 34,8 DSF à 75 mg)

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

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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bedarfsgerechte Transfusions-therapie mit Erythrozyten-konzentraten	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhän-giger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsidero-blasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Patienten-individuell	Patientenindividuell	Patientenindividuell
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhän-giger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsidero-blasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche		
		260,7	2.156,00 mg – 6.468,00 mg ⁽²⁾ (≙ 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 (≙ 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	1.540,00 mg – 4.620,00 mg ⁽²⁾ (≙ 1 DSF à 2 g – 2 DSF à 2 g + 2 DSF à 0,5 g)	562.100,00 mg – 1.686.300,00 mg (≙ 365 DSF à 2 g – 730 DSF à 2 g + 730 DSF à 0,5 g)
<p>⁽¹⁾ Basierend auf den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Luspatercept 0,8 – 1,75 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen. Diesem Umstand wurde in Form einer Spanne Rechnung getragen.</p> <p>⁽²⁾ 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.</p> <p>DSF: Durchstechflasche; EPO: Erythropoetin; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 3-11, 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, 4]. 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. Packungskombination, 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 0,8 mg/kg KG und die maximale Dosis 1,75 mg/kg KG. Die möglichen Dosisstufen sind durch Dosierungen in Höhe von 0,8 mg/kg KG, 1,0 mg/kg KG, 1,33 mg/kg KG und 1,75 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 [5]. Der Durchschnittspatient aus der pivotalen Zulassungsstudie MEDALIST wies ein Körpergewicht von 76,6 kg auf und entspricht damit den Annahmen des G-BA. Bei Patient:innen, die nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden Dosen der Anfangsdosis 1,0 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, ist die Dosis auf 1,33 mg/kg zu erhöhen. Bei Patient:innen, die nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden Dosen von 1,33 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, ist die Dosis wiederum auf 1,75 mg/kg zu erhöhen. Die Dosis sollte nicht häufiger als alle 6 Wochen (2 Anwendungen) erhöht werden und sollte die maximale Dosis von 1,75 mg/kg einmal alle 3 Wochen nicht übersteigen.

Im Falle eines Hb-Anstiegs > 2 g/dl innerhalb von 3 Wochen Luspatercept-Behandlung ohne Transfusionen, ist die Dosis um eine Dosisstufe zu reduzieren. Ist der Hb-Wert ohne Transfusionen 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-Wertes (> 2 g/dl innerhalb von 3 Wochen ohne Transfusion), ist nach der Dosisverzögerung eine Dosisreduktion um eine Stufe (Minimum 0,8 mg/kg) zu erwägen. Die Dosis darf nicht unter 0,8 mg/kg gesenkt werden.

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 77,00 mg (= 1,0 mg/kg KG × 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 wird die minimale Dosis von 0,8 mg/kg KG erreicht. In der unteren Dosierungsspanne werden nach einer möglichen Dosisreduktion um eine Dosisstufe durchschnittlich 61,60 mg (= 0,8 mg/kg KG × 77 kg) und in der oberen Dosierungsspanne weiterhin durchschnittlich 77,00 mg (= 1,0 mg/kg KG × 77 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. Im dritten und vierten Behandlungszyklus werden in der unteren Dosierungsspanne weiterhin 61,60 mg (= 0,8 mg/kg KG × 77 kg) und in der oberen Dosierungsspanne nach einer möglichen Dosiserhöhung um eine Dosisstufe durchschnittlich 102,41 mg (= 1,33 mg/kg KG × 77 kg) Luspatercept pro Patient:in verabreicht. Entsprechend wird in der unteren Dosierungsspanne eine Durchstechflasche Luspatercept à 75 mg und in der oberen Dosierungsspanne eine Durchstechflasche Luspatercept à 75 mg und zwei Durchstechflaschen Luspatercept à 25 mg benötigt. Erst ab dem fünften Behandlungszyklus wird die maximale Dosis von 1,75 mg/kg KG erreicht. In der unteren Dosierungsspanne werden weiterhin 61,60 mg (= 0,8 mg/kg KG × 77 kg) und in der oberen Dosierungsspanne nach einer weiteren Dosiserhöhung um eine Dosisstufe durchschnittlich 134,75 mg (= 1,75 mg/kg KG × 77 kg) Luspatercept pro Patient:in verabreicht. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von ein bis zu zwei Durchstechflaschen Luspatercept à 75 mg.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch im ersten Therapiejahr 1.087,24 mg (= 1 Gabe × 77,00 mg + 16,4 Gaben × 61,60 mg) bis zu 2.164,47 mg (= 2 Gaben × 77,00 mg + 2 Gaben × 102,41 mg + 13,4 Gaben × 134,75 mg) Luspatercept pro Patient:in. Dies entspricht 17,4 Durchstechflaschen à 75 mg und 1 Durchstechflasche à 25 mg [= 1 Gabe × (1 Durchstechflasche à 75 mg + 1 Durchstechflasche à 25 mg) + 16,4 Gaben × 1 Durchstechflasche à 75 mg] bis zu 30,8 Durchstechflaschen à 75 mg und 6 Durchstechflaschen à 25 mg [= 2 Gaben × (1 Durchstechflasche à 75 mg + 1 Durchstechflasche à 25 mg) + 2 Gaben × (1 Durchstechflasche à 75 mg + 2 Durchstechflaschen à 25 mg) + 13,4 Gaben × 2 Durchstechflaschen à 75 mg].

Folgetherapiejahre

In den Folgetherapiejahren sind die minimale Dosis in Höhe von 0,8 mg/kg KG und die maximale Dosis in Höhe von 1,75 mg/kg KG über alle 17,4 Behandlungszyklen als Dosierungsspanne anzusetzen. Folglich werden in der unteren Dosierungsspanne durchschnittlich 61,60 mg (= 0,8 mg/kg KG × 77 kg) und in der oberen Dosierungsspanne durchschnittlich 134,75 mg (= 1,75 mg/kg KG × 77 kg) Luspatercept pro Patient:in pro Zyklus verabreicht. Das

entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von ein bis zu zwei Durchstechflaschen Luspatercept à 75 mg je Gabe.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch in den Folgetherapiejahren 1.071,84 mg (= 17,4 Gaben × 61,60 mg) bis zu 2.344,65 mg (= 17,4 Gaben × 134,75 mg) Luspatercept pro Patient:in. Dies entspricht 17,4 Durchstechflaschen (= 17,4 Gaben × 1 Durchstechflasche à 75 mg) bis zu 34,8 Durchstechflaschen à 75 mg (= 17,4 Gaben × 2 Durchstechflaschen à 75 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 [4]. 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 [5].

Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche

Bei Gabe an fünf Tagen pro Woche werden in der unteren Dosierungsspanne durchschnittlich 2.156,00 mg (= 20 mg/kg × 77 kg × 7 Tage/5 Tage) und in der oberen Dosierungsspanne durchschnittlich 6.468,00 mg (= 60 mg/kg × 77 kg × 7 Tage/5 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 Behandlungstage × 2.156,00 mg) bis zu 1.686.207,60 mg (= 260,7 Behandlungstage × 6.468,00 mg) Deferoxamin pro Patient:in. Dies entspricht 260,7 Durchstechflaschen à 2 g und 260,7 Durchstechflaschen à 0,5 mg [= 260,7 Behandlungstage × (1 Durchstechflasche à 2 g + 1 Durchstechflasche à 0,5 g)] bis zu 782,1 Durchstechflaschen à 2 g und 260,7 Durchstechflaschen à 0,5 g [= 260,7 Behandlungstage × (3 Durchstechflaschen à 2 g + 1 Durchstechflasche à 0,5 g)].

Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche

Bei Gabe an sieben Tagen pro Woche werden in der unteren Dosierungsspanne durchschnittlich 1.540,00 mg (= 20 mg/kg × 77 kg) und in der oberen Dosierungsspanne durchschnittlich 4.620,00 mg (= 60 mg/kg × 77 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 562.100,00 mg (= 365 Behandlungstage × 1.540,00 mg) bis zu 1.686.300,00 mg (= 365 Behandlungstage × 4.620,00 mg) Deferoxamin pro Patient:in. Dies entspricht 365 Durchstechflaschen à 2 g (= 365 Behandlungstage × 1 Durchstechflasche à 2 g) bis zu 730 Durchstechflaschen à 2 g und 730 Durchstechflaschen à 0,5 g [= 365 Behandlungstage × (2 Durchstechflaschen à 2 g + 2 Durchstechflaschen à 0,5 g)].

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nicht-medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
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 € ⁽¹⁾ ; 383,46 € ⁽³⁾]

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

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
	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 € ⁽¹⁾ ; 127,82 € ⁽³⁾]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Patientenindividuell	Patientenindividuell
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	DEFEROXAMINMESILAT 2 g Plv.z.Herst.e.Inj.o.Inf.-Lsg. 10 St 2 g PZN: 12543295 AVP: 588,82 €	559,41 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 27,41 € ⁽²⁾]
	DEFEROXAMINMESILAT 0,5 g Plv.z.Herst.e.Inj.-/Inf.-L. 10 St 500 mg PZN: 10274508 AVP: 155,68 €	146,83 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 6,85 € ⁽²⁾]
Stand Lauer-Taxe: 01.04.2023 (¹) Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V (²) Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (³) Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; AVP: Apothekenverkaufspreis		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-12 aufgeführten Präparate wurden der Lauer-Taxe zum 01.04.2023 entnommen. Tabelle 3-12 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 Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (6 % für patentfreie, nicht festbetragsregelte 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 festbetragsgeregelte Arzneimittel, 5 % für Arzneimittel mit Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V und bisher abgelöstem Herstellerrabatt)
- 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 ist, für die gesetzliche Krankenversicherung herangezogen. Mit den Preisen in Tabelle 3-12 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) [6]. 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 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 AMPreisV [6]. 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 festbetragsgeregelte 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 3-12 nicht sinnvoll darstellbar.

Chelattherapie

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

Der 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 AMPreisV [6]. 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 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 AMPreisV [6]. 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 3-13 die Jahrestherapiekosten pro Patient:in für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-11 und den jeweiligen Kosten aus Tabelle 3-12 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 Packungen⁷. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresverbrauch dividiert durch die Anzahl an Einheiten (Durchstechflaschen) pro

⁷ 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.

Packung. Bei dieser Kalkulation wurden jeweils die Packungen und Packungsgrößenkombinationen verwendet, welche den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisieren.

Tabelle 3-13: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ⁽¹⁾	Jahresverbrauch pro Patient in Packungen ⁽²⁾	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ⁽³⁾
Zu bewertendes Arzneimittel				
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: 17,4 DSF (17,4 Packungen) Obere Spanne: 30,8 DSF (30,8 Packungen) <u>Folgetherapiejahre:</u> Untere Spanne: 17,4 DSF (17,4 Packungen) Obere Spanne: 34,8 DSF (34,8 Packungen)	62.445,82 € 110.536,27 € 62.445,82 € 124.891,63 €
	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: 1 DSF (1 Packung) Obere Spanne: 6 DSF (6 Packungen) <u>Folgetherapiejahre:</u> Untere Spanne: - Obere Spanne: -	1.228,15 € 7.368,90 € - -
	<i>Spanne Luspatercept 1. Therapiejahr:</i>			63.673,97 € – 117.905,17 €
	<i>Spanne Luspatercept Folgetherapiejahre:</i>			62.445,82 € – 124.891,63 €

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

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ⁽¹⁾	Jahresverbrauch pro Patient in Packungen ⁽²⁾	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ⁽³⁾
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bedarfsgerechte Transfusions-therapie mit Erythrozytenkonzentraten	Patientenindividuell	Patientenindividuell	Patientenindividuell	Patientenindividuell
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	DEFEROXAMINME SILAT 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 (36,50 Packungen) Obere Spanne: 730 DSF (73 Packungen)	14.583,82 € 43.751,46 € 20.418,47 € 40.836,93 €
	DEFEROXAMINME SILAT 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 €
	⁽¹⁾ Vgl. Tabelle 3-12 ⁽²⁾ Vgl. Tabelle 3-11 ⁽³⁾ Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen AVP: Apothekenverkaufspreis; DSF: Durchstechflasche; PZN: Pharmazentralnummer			

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 3-14 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.

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

Tabelle 3-14: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Luspatercept (Reblozyl®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Nicht zutreffend	-	-
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Bereitstellung einer Infusionspumpe	Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche	
			1	260,7
			Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche	
1	365			
EPO: Erythropoetin; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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. regelmäßige 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 [4]. 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 [4]. 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 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: 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 3-15 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 [7]. Zum anderen sind Pumpen zur Infusions-/Arzneimitteltherapie, elektromotorisch, netzunabhängig unter Produktart 03.29.09.0 gelistet.

Beispielhaft ist in Tabelle 3-15 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 [8]. 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 01.04.2023 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 ausgedoten [9].

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, 4].

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Luspatercept (Reblozyl®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Nicht zutreffend	-
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Bereitstellung einer Infusionspumpe	Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche
			45.421,76 €
			Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche
			63.593,95 €
EPO: Erythropoetin; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien)			

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, 4]. Die Bezeichnung der Leistung sowie die Kosten pro Einheit sind in Tabelle 3-17 aufgeführt. Die Kosten werden der sogenannten Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“) entnommen [10]. Die daraus resultierenden Kosten für sonstige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr sind in Tabelle 3-18 dargestellt.

Zu bewertendes Arzneimittel

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

- 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.“*

Entsprechend der aktuellen Praxis des G-BA, wie zum Beispiel im Beschluss zu dem Verfahren D-872, wird in der Kostendarstellung aller Arzneimittel, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorzunehmen ist, ein pauschaler Zuschlag von 100,00 € abgerechnet. Dieser Zuschlag ist in der öffentlich verfügbaren Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe allerdings noch nicht aufgeführt.

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 3-17: 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 €

Tabelle 3-18: 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
Zu bewertendes Arzneimittel					
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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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 €

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
EPO: Erythropoetin; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien)					

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Luspatercept (Reblozyl®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür	1. Therapiejahr			
		63.673,97 € – 117.905,17 €	-	1.740,00 €	65.413,97 € – 119.645,17 €
		Folgetherapiejahre			
		62.445,82 € – 124.891,63 €	-	1.740,00 €	64.185,82 € – 126.631,63 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
	nicht geeignet sind				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bedarfsgerechte Transfusions-therapie mit Erythrozyten-konzentraten	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhän-giger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsidero-blasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Patienten-individuell	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Patienten-individuell
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhän-giger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsidero-blasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	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; EPO: Erythropoetin; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien)					

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 im Teilanwendungsgebiet B indiziert zur Anwendung bei erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind. Die 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 den 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.

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

- Lenalidomid ist zugelassen zur Behandlung bei Patient:innen mit einer isolierten del(5q)-Anomalie [11]. Gemäß WHO-Klassifikation ist eine MDS mit del(5q) klar von einer MDS mit Ringsideroblasten abzugrenzen.
- Epoetin alfa und Epoetin zeta sind die in Deutschland zugelassenen ESA-Vertreter zur Behandlung von Patient:innen mit niedrigem EPO-Spiegel (Serum-EPO < 200 U/l) [12, 13]. Patient:innen, die für ESA in Frage kommen und bisher damit nicht behandelt wurden, sind vom Anwendungsgebiet von Luspatercept explizit ausgenommen. Damit sind ESA für Patient:innen im Anwendungsgebiet von Luspatercept keine geeignete Therapieoption bzw. keine Therapieoption mehr.

Für alle Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS, die weder für Lenalidomid noch ESA geeignet sind, stand bislang somit nur eine supportive Therapie mit EK-Transfusionen, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren zur Verfügung. Diese supportive Therapie ist notwendig, um die Anämie-Symptomatik zu kontrollieren, vermag jedoch keine langfristige Regulation des Erythrozyten-Reifungs-Defekts zu bewirken, sodass die Belastung durch schwankende Hb-Spiegel und die damit einhergehende Notwendigkeit erneuter Transfusionen stetig steigt. Ein zufriedenstellender Behandlungserfolg ist im Rahmen der Transfusionstherapie somit nicht zu erreichen.

Aufgrund mangelnder wirksamer Behandlungsoptionen, die insbesondere die Belastung durch die Transfusionstherapie mildern, schließt Luspatercept eine Behandlungslücke in der Therapie der transfusionsabhängigen Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS. Entsprechend der Angaben zur Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation wird die maximale Anzahl an Patient:innen, die für eine Luspatercept-Behandlung in Frage kommen auf 787–1.857 geschätzt (vgl. Abschnitt 3.2.4). Kontraindikationen, Therapieabbrüche oder Patientenpräferenzen können den Anteil an Patient:innen, die tatsächlich mit Luspatercept behandelt werden, entsprechend schmälern.

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 gehäuften Auftreten von Unverträglichkeiten gegenüber dem Wirkstoff ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht auszugehen, sodass durch diese Kontraindikation keine relevante Einschränkung der Anwendungshäufigkeit zu erwarten ist. EMH-Herde sind nur bei Patient:innen mit Beta-Thalassämie beobachtet worden, weshalb keine Einschränkung der Anwendungshäufigkeit bei MDS zu erwarten ist.

Therapieabbrüche

Aus dem deutschen Versorgungskontext stehen keine Daten zur Verfügung, welche eine Abschätzung der Therapieabbrüche ermöglichen. In der pivotalen Studie MEDALIST waren Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse während der Behandlung mit Luspatercept selten (vgl. Modul 4 B, Abschnitt 4.3.1.3.1.6). Während des primären Analysezeitraums der MEDALIST brachen etwa 8 % der Patient:innen die Luspatercept-Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses vorzeitig ab; im Placebo-Arm lag die Abbruchrate im gleichen Zeitraum bei ca. 5 %.

Ähnliche Ergebnisse zur Therapieabbruchrate konnten auch in BELIEVE, der pivotalen Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Luspatercept bei Patient:innen mit Anämie aufgrund von transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie beobachtet werden. In dieser Studie brachen etwa 4 % der Patient:innen unter Luspatercept und 0,9 % unter Placebo die Therapie vorzeitig ab.

In der Studie BEYOND, der pivotalen Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Luspatercept bei Patient:innen mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, brachen im Luspatercept-Arm 3,1 % der Patient:innen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, während es im Placebo-Arm 8,2 % waren.

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 aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, zur Verfügung. Die Behandlung von MDS-Patient:innen erfolgt in Abhängigkeit des klinischen Zustands, von Begleiterkrankungen und unter Berücksichtigung des Therapiewunschs der Patient:innen. Vor der Marktzulassung von Luspatercept in Deutschland, war die Transfusions-therapie mit EK, gegebenenfalls in Kombination mit Eisenchelatoren, die einzige Behandlungsoption für Patient:innen in der Zielpopulation. Aufgrund der in Abschnitt 3.2.2 beschriebenen Limitationen stellt die Transfusions- und Chelattherapie nur eine unzureichende therapeutische Maßnahme für Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS dar.

Luspatercept kann die Transfusionsabhängigkeit und damit auch deren negative Auswirkungen auf die Morbidität und das Wohlbefinden der Patient:innen vermeiden oder zumindest merklich reduzieren. Die Verabreichung von Luspatercept erfolgt als subkutane Injektion alle drei Wochen. Im Vergleich zur Transfusionstherapie ist die Verabreichung von Luspatercept mit einer wesentlich geringeren generellen und zeitlichen Belastung für Patient:innen verbunden (vgl. Abschnitt 3.2.2).

Eine Reduktion der Versorgungsanteile für Luspatercept ist aufgrund von Patientenpräferenzen voraussichtlich nicht zu erwarten.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Generell ist eine transfusionsabhängige Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS im ambulanten Versorgungsbereich adäquat behandelbar. In einigen Fällen kann eine Verabreichung einer EK-Transfusion auch im stationären Bereich indiziert sein.

Die Auswertungen des TM MDS zur Therapiesituation der MDS in Deutschland weisen darauf hin, dass der Großteil der MDS-Patient:innen in Deutschland im ambulanten Versorgungsbereich (77 %) behandelt werden [14].

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

Fazit

Luspatercept ist im Anwendungsgebiet B indiziert für erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind. Die Anzahl der in dieser Indikation betroffenen Patient:innen in Deutschland wurde in Abschnitt 3.2.4 ermittelt und liegt für die GKV-Population bei 787–1.857 Patient:innen.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist Luspatercept das einzige zugelassene Arzneimittel, das zur Linderung der Anämie und somit als Alternative zur Transfusionstherapie bei Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die nicht (mehr) für EPO in Frage kommen, eingesetzt werden kann. Es bestehen nur wenige Kontraindikationen oder andere Gründe, die die Anwendbarkeit von Luspatercept einschränken könnten.

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

Aus den oben genannten Gründen, lässt sich eine Abschätzung des Versorgungsanteils von Luspatercept nicht vornehmen, sodass sich keine Änderungen in der geschätzten Größe der Zielpopulation gemäß Abschnitt 3.2.4 ergeben. Eine Abschätzung zur Änderung der Jahrestherapiekosten ist aufgrund 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 körpergewichtsabhängigen Dosierungen wurde der Standardpatient gemäß Mikrozensus 2017 (bezogen auf www.destatis.de) zugrunde gelegt.

Angaben zu Kosten der Arzneimittel

Für die Ermittlung der Apothekenabgabepreise für Reblozyl® und Deferoxaminmesilat und 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 01.04.2023 aus der Lauer-Taxe.

Angaben zu Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen

Die Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen wurden jeweils den Fachinformationen von Reblozyl® 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. Die Berechnung der Kosten sind darüber hinaus im Detail in einer Excel-Tabelle dargestellt.

Angaben zu Versorgungsanteilen

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2020): Reblozyl® 25 mg / 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 19.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Vorläufige Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-338 MDS. VERTRAULICH.
3. Novartis Pharma GmbH (2006): EXJADE® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 19.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. DEMO Pharmaceuticals GmbH (2013): Deferoxaminmesilat 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2017 Fachinformation. Stand: [Zugriff: 14.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2018): Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
6. 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: 31.08.2022]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.
7. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2023): Hilfsmittelverzeichnis. [Zugriff: 31.03.2023]. URL: <https://hilfsmittel.gkv-spitzenverband.de/home/verzeichnis/45d10433-eb9f-4a6d-ad89-f9fdebfb7c5a%2F51e36782-0921-41dd-8575-60bf578c67f9>.
8. Baxter Deutschland GmbH (2022): Baxter INFusor. Die Elastomerpumpe. [Zugriff: 31.03.2023]. URL: <https://ecatalog.baxter.com/ecatalog/loadResource.blob?bid=20002949>.
9. DocMorris Apotheke (2022): Übersicht Folfusor SV 4 DEHP-frei tragb.Elastomer. [Zugriff: 31.03.2023]. URL: <https://www.docmorris.de/fofusor-sv-4-dehpfrei-tragbelastomer/09717461>.
10. 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: 31.03.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
11. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2007): Revlimid® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 16.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Janssen-Cilag GmbH (1994): Erypo® FS 1000 I.E./0,5 ml/ 2000 I.E./0,5 ml/ 3000 I.E./0,3 ml/ 4000 I.E./0,4 ml/ 10 000 I.E./ml/ 40 000 I.E./ml; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 12.12.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

13. Pfizer Pharma GmbH (2007): Retacrit™ Injektionslösung in Fertigspritze; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 12.12.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Oncology Information Service (2019): Therapiemonitor - Analysen über das geplante Anwendungsgebiet (AWG) von Luspatercept bei Myelodysplastischen Syndromen (MDS) auf der Basis von Versorgungsdaten in Deutschland.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Luspatercept (Reblozyl®) mit Stand Februar 2023 entnommen [1].

Anforderungen an die Diagnostik

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

Anforderungen an die Qualifikation des ärztlichen und 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 mindestens zwei aufeinanderfolgenden Dosen der Anfangsdosis 1,0 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, ist die Dosis auf 1,33 mg/kg zu erhöhen. Bei Patient:innen, die nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden Dosen von 1,33 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, ist die Dosis auf 1,75 mg/kg zu erhöhen. Die Dosis sollte nicht häufiger als alle 6 Wochen (2 Anwendungen) erhöht werden und sollte die maximale Dosis von 1,75 mg/kg einmal alle 3 Wochen nicht übersteigen. Die Dosis sollte nicht unmittelbar nach einer Dosisverzögerung erhöht werden.

Bei Patient:innen mit einem Vordosis-Hb-Spiegel von > 9 g/dl, die noch keine Transfusionsunabhängigkeit erreicht haben, ist nach Ermessen des Arztes / der Ärztin eventuell eine Dosiserhöhung erforderlich. Das Risiko eines Hb-Anstiegs über den Zielschwellenwert bei gleichzeitiger Transfusion kann nicht ausgeschlossen werden.

Wenn ein Patient/eine Patientin kein Ansprechen (z. B. Transfusionsunabhängigkeit) mehr zeigt, ist die Dosis um eine Dosisstufe zu erhöhen (siehe Tabelle 3-20).

Erhöhung auf die nächste Dosisstufe

Die Erhöhung der Dosis auf die nächste Dosisstufe bei MDS auf Grundlage der aktuellen Dosis ist in der nachfolgenden Tabelle 3-20 angegeben.

Tabelle 3-20: Erhöhung auf die nächste Dosisstufe bei MDS

Aktuelle Dosis	Erhöhte Dosis
0,8 mg/kg	1,0 mg/kg
1,0 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

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[®]-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 0,8 mg/kg gesenkt werden.

Die Dosisreduktionen während der Behandlung mit Luspatercept sind in der nachfolgenden Tabelle 3-21 aufgeführt.

Tabelle 3-21: Dosisreduktionen für Luspatercept bei MDS

Aktuelle Dosis	Dosisreduktion
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Dosisänderung aufgrund von Nebenwirkungen

Anweisungen für Behandlungsunterbrechungen oder Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Luspatercept-Behandlung sind in der nachfolgenden Tabelle 3-22 aufgeführt.

Tabelle 3-22: Anweisungen für Dosisänderungen

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

* 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, erhalten Patient:innen so bald wie möglich Reblozyl® und die Dosisgabe wird wie verordnet fortgesetzt mit mindestens drei Wochen Abstand zwischen den Dosen.

Patient:innen mit Verlust des Ansprechens

Wenn Patient:innen nicht mehr auf Reblozyl® ansprechen, sollten die ursächlichen Faktoren (z. B. ein Blutungsereignis) überprüft werden. Wenn typische Ursachen für einen Verlust des hämatologischen Ansprechens ausgeschlossen wurden, ist eine Dosiserhöhung, wie oben beschrieben, zu erwägen (siehe Tabelle 3-20).

Behandlungsabbruch

Die Behandlung mit Reblozyl® ist abzubrechen, wenn Patient:innen nach 9 Wochen Behandlung (3 Dosen) mit der höchsten Dosis keine Reduktion der Transfusionslast oder Anstieg des Hb-Werts verzeichnen, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen) oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

Nach Rekonstitution ist die Reblozyl®-Lösung subkutan in den Oberarm, Oberschenkel oder Bauch zu injizieren. Das genaue, für Patient:innen 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 (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation)
- 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.

Erhöhter Blutdruck

In der pivotalen Studie bei MDS verzeichneten Patient:innen, die Luspatercept erhielten, einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks von 5 mmHg gegenüber dem Ausgangswert (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 5 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Der potenzielle Nutzen einer Behandlung mit Reblozyl[®] muss bei anhaltender Hypertonie oder bei Verschlimmerung einer bereits bestehenden Hypertonie neu bewertet 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 ≤ 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°C – 8°C belegt.

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

Frieren Sie die rekonstituierte Lösung nicht ein.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Die Rekonstitution des Arzneimittels

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

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

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® 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® 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[®]-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. Im Rahmen der Zulassungserweiterung von Luspatercept für die Behandlung von Erwachsenen mit Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, wurde der RMP aktualisiert und wird an dieser Stelle ebenso berücksichtigt [3].

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 3-23: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Thromboembolische Ereignisse (TTE) (nur in der Beta-Thalassämie-Population mit Splenektomie)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitte 4.2, 4.4, und 4.8 der Fachinformation Abschnitte 2 und 4 der Gebrauchsinformation Rechtlicher Status: Luspatercept unterliegt der Verschreibungspflicht.	Keine. ⁽¹⁾
Herde extramedullärer Hämatopoese (in der Beta-Thalassämie-Population)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitte 4.3, 4.4, und 4.8 der Fachinformation Abschnitte 2 der Gebrauchsinformation Rechtlicher Status: Luspatercept unterliegt der Verschreibungspflicht	Keine. ⁽¹⁾

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige potentielle Risiken		
Hämatologische Malignitäten (inkl. AML)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitte 4.2 und 5.3 der Fachinformation Rechtlicher Status: Luspatercept unterliegt der Verschreibungspflicht.	Keine. ⁽¹⁾
Off-label-Anwendung in pädiatrischen Patient:innen (Entwicklungstoxizität von Luspatercept)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitte 4.1, 4.2 und 5.3 der Fachinformation Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation Rechtlicher Status: Luspatercept unterliegt der Verschreibungspflicht.	Keine. ⁽¹⁾
Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.6 der Fachinformation Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation Rechtlicher Status: 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)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation Rechtlicher Status: Luspatercept unterliegt der Verschreibungspflicht	Keine. ⁽¹⁾
Fehlende Informationen		
Langfristige Sicherheit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Keine. Rechtlicher Status: Luspatercept unterliegt der Verschreibungspflicht.	Keine. ⁽¹⁾
⁽¹⁾ Die beschriebenen Routinemaßnahmen zur Risikominimierung sind ausreichend, um die Sicherheitsbedenken von Luspatercept zu bewältigen. AML: akute myeloische Leukämie; TTE: thromboembolische Ereignisse		

Die in Tabelle 3-23 dargestellten Risikominimierungsmaßnahmen werden in Deutschland umfassend umgesetzt. Die Maßnahmen beinhalten im Einzelnen:

Aufnahme von Risiken in die Fachinformation, Gebrauchsinformation und Informationsmaterialien

Die in Tabelle 3-23 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 3-23) 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 der Produktinformation und umfassen:

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für 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: 19.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2020): Assessment report Reblozyl. International non-proprietary name: luspatercept. Procedure No. EMEA/H/C/004444/0000. [Zugriff: 31.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2023): Summary of risk management plan for REBLOZYL (luspatercept). [Zugriff: 31.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/reblozyl-epar-risk-management-plan-summary_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 3-24 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 3-24 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 3-24: 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 3-24, 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 3-24 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 3-25 aufgeführten zwingend erforderlichen Leistungen sind der nachfolgenden Übersicht zu entnehmen.

Tabelle 3-25: 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 2. 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: 19.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2023): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2023. [Zugriff: 20.04.2023]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2023.pdf.