

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 A

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

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

Stand: 11.05.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
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	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	80
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	82
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	84
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	86
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	88
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	88
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	96
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	96
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	101
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	101
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	102
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	103

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 105

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Einfluss des Genotyps auf den Phänotyp der Beta-Thalassämie	17
Tabelle 3-2: Manifestationen der Beta-Thalassämie	20
Tabelle 3-3: Ein-Jahres-Prävalenz erwachsener Patient:innen mit Beta-Thalassämie in Deutschland im Jahr 2020	36
Tabelle 3-4: Inzidenz erwachsener Patient:innen mit Beta-Thalassämie in Deutschland im Jahr 2020	37
Tabelle 3-5: Hochrechnung der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz erwachsener Patient:innen mit Beta-Thalassämie in Deutschland im Jahr 2020	38
Tabelle 3-6: Vorausberechnung der Inzidenz und Prävalenz der Beta-Thalassämie in Deutschland	39
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	40
Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl an Patient:innen in der Zielpopulation	41
Tabelle 3-9: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	42
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	65
Tabelle 3-14: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	69
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	74
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	76
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in)	77
Tabelle 3-18: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Anwendung	79
Tabelle 3-19: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Patient pro Jahr	79
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	80
Tabelle 3-21: Erhöhung auf die nächste Dosisstufe bei Beta-Thalassämie	89
Tabelle 3-22: Dosisreduktionen für Luspatercept bei Beta-Thalassämie	89

Tabelle 3-23: Anweisungen für Dosisänderungen	90
Tabelle 3-24: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR.....	99
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	103
Tabelle 3-26: Zwingend erforderliche ärztliche Leistungen gemäß aktuell gültiger Fachinformation und zugehörige Gebührenordnungspositionen gemäß des EBM	104

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Aufteilung der hämolytischen Anämien nach ICD-10	14
Abbildung 3-2: Pathophysiologische, symptomatische und therapieassoziierte Zusammenhänge bei Beta-Thalassämie	19
Abbildung 3-3: Therapiealgorithmus bei Beta-Thalassämie	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
AML	akute myeloische Leukämie
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AVP	Apothekenverkaufspreis
BÄK	Bundesärztekammer
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMS	Bristol-Myers Squibb
CRSIPR/Cas9	<i>Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR-associated</i>
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGTI	Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSF	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EPO	Erythropoetin
ERA	Erythrozyten-Reifungs-Aktivator
EU	Europäische Union
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Hb	Hämoglobin
HbA	Adultes Hämoglobin
HbE	Hämoglobin E

Abkürzung	Bedeutung
HbF	Fetales Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i> (Histokompatibilitätsantigen)
HPFH	Hereditäre Persistenz fetalen Hämoglobins
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10</i>
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
MAH	<i>Marketing Authorisation Holder</i>
Max	Maximal
Min	Minimal
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
MwSt.	Mehrwertsteuer
NTDT	<i>Non-Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia</i>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk-Management-Plan
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
sFerritin	Serum Ferritin
SGB	Sozialgesetzbuch
shRNA	<i>Short Hairpin RNA</i>
TACO	<i>Transfusion-Associated Circulatory Overload</i> (transfusionsassoziierte Volumenüberladung)
TDT	<i>Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia</i>
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>
TRALI	Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz
TTE	Thromboembolische Ereignisse
VerfO	Verfahrensordnung
WFI	Wasser für Injektionszwecke
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Luspatercept wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist [1].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 29. Juli 2014 durch die europäische Kommission zugesprochen und zuletzt am 31. Januar 2023 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-339) [4].

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

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

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

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

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

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 (EMA) (2023): Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for type II variation application - Reblozyl (luspatercept) - Treatment of beta-thalassaemia intermedia and major EU/3/14/1300. [Zugriff: 21.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/reblozyl-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Vorläufige Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-339 β -Thalassämie. VERTRAULICH.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) (2022): Beta Thalassämie Leitlinie. [Zugriff: 20.04.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@guideline/html/index.html>.
6. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) (2023): S1-Leitlinie Thalassämien. [Zugriff: 12.03.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-0171_S1_Thalassaemien_2023-02_1.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition

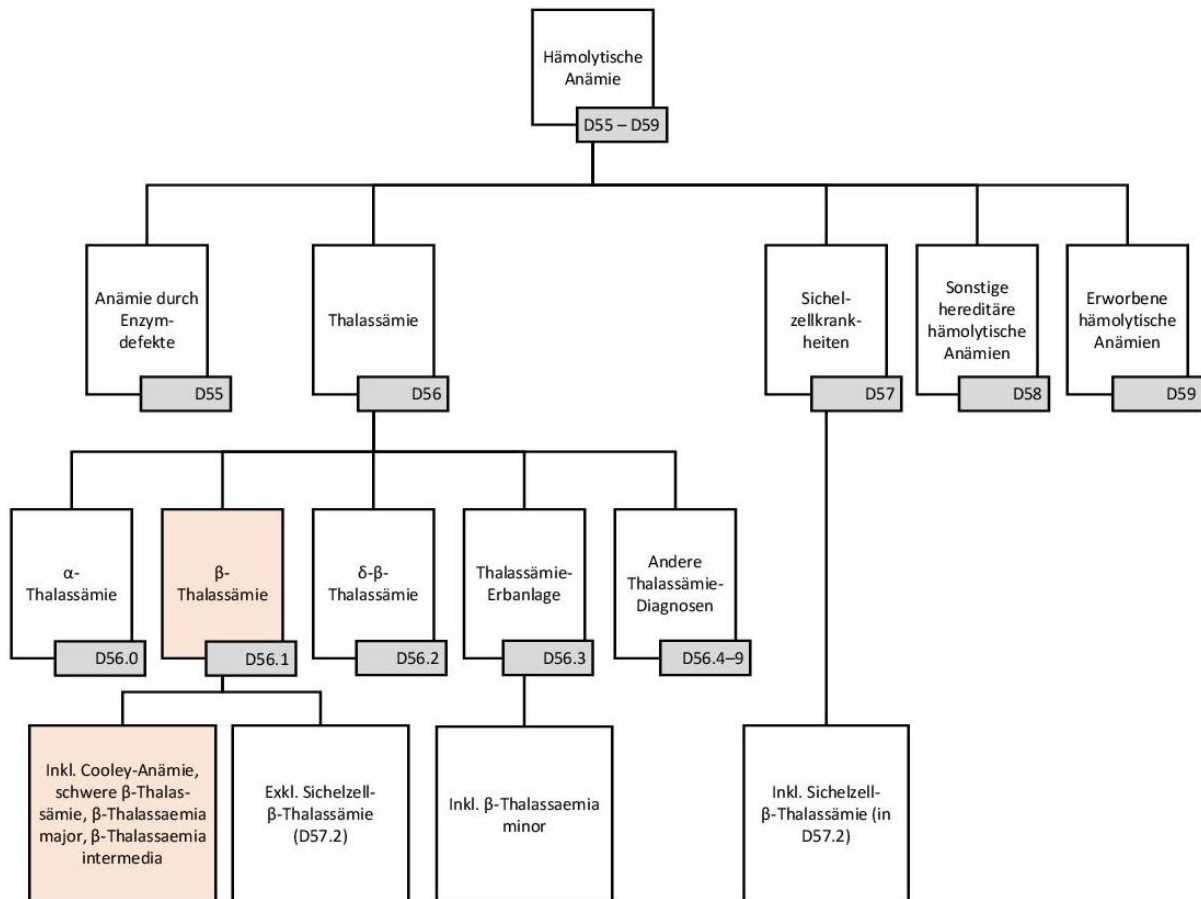
Die Beta-Thalassämie ist eine erblich bedingte, hämatologische Erkrankung. Sie ist den Hämoglobinopathien, d. h. Erkrankungen, die durch Störungen der Hämoglobinsynthese verursacht werden, zuzuordnen. Aufgrund vererbter Mutationen im Beta-Globin-Gen kommt es bei der Beta-Thalassämie zu einer reduzierten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

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

Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf die Anämie bei transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie (*Transfusion-Dependent Beta-Thalassaemia*, [TDT]) und schließt somit Patient:innen ein, für die eine adäquate, dauerhafte Therapie mit EK-Transfusionen lebensnotwendig ist [1-3].

Zur Einordnung der Beta-Thalassämie unter den hämolytischen Anämien zeigt die Abbildung 3-1 die Aufteilung nach der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* Version 10 (ICD-10). Die für die Bewertung im Anwendungsgebiet relevanten Indikationen/Diagnosen sind in oranger Farbe hinterlegt. Diese umfassen im Speziellen schwere Formen der Beta-Thalassämie (z. B. schwere Formen der *Beta-Thalassaemia intermedia*, *Beta-Thalassaemia major*), welche in der klinischen Praxis eine regelmäßige und lebenslange Behandlung mit EK-Transfusionen lebensnotwendig machen (d. h. TDT). Vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst sind entsprechend klinisch

moderate Formen der Beta-Thalassämie, die lediglich eine unregelmäßige Behandlung benötigen (d. h. nicht-transfusionsabhängige Beta-Thalassämie; *Non-Transfusion-Dependent Beta-Thalassaemia*; [NTDT]) sowie andere Thalassämien oder Hämoglobinopathien.



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

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

Pathogenese der Beta-Thalassämie

Ineffektive Erythropoese in Folge eines Defekts in der Hämoglobinsynthese

Mutationen im Beta-Globin-Gen und die daraus resultierende reduzierte oder fehlende Beta-Globin-Synthese hat Störungen in der Bildung von Hämoglobin zur Folge [3, 6]. Hämoglobin ist ein wichtiger Bestandteil von roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und für den Sauerstofftransport aus der Lunge in die verschiedenen Organe verantwortlich. Bei Erwachsenen sind 97–98 % des Hämoglobins aus je zwei Alpha- und Beta-Globin-Ketten zusammengesetzt (HbA; $\alpha_2\beta_2$). Die Produktion von Hämoglobin erfolgt während der späten Phase der Erythropoese. Für die physiologisch korrekte Funktion des Hämoglobins und zur Verhinderung überschüssiger, freier Globinketten ist hierbei die Aufrechterhaltung eines Gleichgewichts zwischen der Alpha- und Beta-Globin-Synthese von entscheidender Bedeutung [3, 7].

Bei Patient:innen mit Beta-Thalassämie kommt es durch die gestörte Produktion von Beta-Globin zu einem Ungleichgewicht der Globinketten und zu einem Überschuss an Alpha-Globin [3, 4, 6, 7]. Der unmittelbare Effekt des Ungleichgewichts in der Globinkettensynthese ist einerseits eine verminderte Produktion von funktionsfähigem HbA. Andererseits kommt es zur Ablagerung der überschüssigen Alpha-Globin-Ketten als sogenannte Hämi-chrome in den erythroiden Vorläuferzellen, welche wiederum zur Schädigung der heran-reifenden erythroiden Zellen bis hin zum vorzeitigen Zelltod führen [6, 8, 9]. In letzter Konsequenz kommt es je nach Einschränkungsgang der Beta-Globin-Synthese zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Störung in der Bildung neuer Erythrozyten. Der Grund-erkrankung der Beta-Thalassämie liegt eine **ineffektive Erythropoese** infolge eines **Erythro-zyten-Reifungs-Defekts** zugrunde. Verschärft wird der Erythrozyten-Reifungs-Defekt durch die gleichzeitige aberrante Überexpression von bestimmten Liganden der *Transforming-Growth-Factor- β* (TGF- β)-Superfamilie, die die späte Phase der Erythropoese (Ausreifungs-phase) über den Smad2/3-Signalweg inhibieren [10, 11]. Je nach Schweregrad der ineffektiven Erythropoese entwickeln betroffene Patient:innen eine unterschiedlich stark ausgeprägte chronische Anämie. Bei einer Anämie ist die Anzahl der Erythrozyten und/oder deren Sauer-stoff-transportierende Funktion vermindert [12]. Das Ausmaß der Anämie lässt sich anhand des Laborparameters Hämoglobin beurteilen. Je niedriger der Hb-Wert, desto stärker sind die Symptome einer Anämie und desto schlechter ist die Lebensqualität der Patient:innen [13].

Ursachen und Risikofaktoren der Beta-Thalassämie

Die Ursache der Erkrankung liegt in vererbten Mutationen des Beta-Globin-Gens auf Chromosom 11 [1, 6]. In Abhängigkeit der genetischen Varianten lassen sich unterschiedliche Genotypen und damit einhergehend auch unterschiedliche Phänotypen definieren.

Insgesamt wurden bisher mehr als 260 verschiedene genetische Varianten des Beta-Globin-Gens identifiziert, bei der Mehrzahl dieser Varianten handelt es sich um Punktmutationen [6, 14]. Man unterscheidet bei den zu einer Beta-Thalassämie führenden Mutationen β^{++} - (Rest-aktivität Beta-Globin-Gens $\geq 10\%$), β^{+} - (Restaktivität Beta-Globin-Gen $< 10\%$, bei häufigen β^{+} -Mutationen $< 5\%$) und β^0 -Mutationen (inaktives Beta-Globin-Gen). Die Vererbung der Beta-Thalassämie-Mutationen erfolgt in aller Regel autosomal-rezessiv; dominante Mutationen des Beta-Globin-Gens sind äußerst selten [9, 14].

Gleichzeitig können weitere Mutationen auftreten, die das Krankheitsbild einer Beta-Thalas-sämie verändern können. Dazu zählt z. B. das Hämoglobin E (HbE), das simultane Auftreten von Deletionen oder Mutationen sowie Duplikation eines oder mehrerer Alpha-Globin-Gene zusammen mit Mutationen des Beta Globin-Gens, welche den Beta-Thalassämie-Phänotyp abmildern oder verstärken, sowie die erhöhte gamma-Globin (HbF) Produktion [1-3, 6, 15]. Bei Patient:innen mit HbE führt eine Punktmutation in Codon 26 des Beta-Globin-Gens durch alternatives Spleißen² zur Bildung einer instabilen strukturellen Variante des Beta-Globins und einer insgesamt reduzierten Hämoglobinsynthese [1, 3]. Das Auftreten entsprechender Mischformen (Beta-Thalassämie-Mutationen mit strukturellen Beta-Globin-Varianten) kann zu

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

einer noch gravierenderen Ausprägung der Erkrankung führen [1-3, 15]. Darüber hinaus gibt es noch weitere, zum Teil auch unbekannte, genetische Modifikatoren der Krankheitsschwere.

Klassifikation der Beta-Thalassämie

Bezüglich des Erbstatus unterscheidet man im Rahmen der Beta-Thalassämie zwischen heterozygoten, homozygoten und gemischt-heterozygoten Patient:innen (siehe Tabelle 3-1). Unter Gemischt-Heterozygotie (mitunter auch als Compound-Heterozygotie bezeichnet) versteht man im Allgemeinen, dass Individuen auf jedem Allel eine unterschiedliche Mutationsform tragen. In Abhängigkeit vom Genotyp und der Restaktivität der Beta-Globin-Genexpression können sich drei klinische Erscheinungsformen (Phänotypen) manifestieren: *Beta-Thalassaemia major* (Cooley-Anämie), *Beta-Thalassaemia intermedia* und *Beta-Thalassaemia minor* [1, 2, 4, 15]. Außerdem erfolgt eine klinische Einteilung der Beta-Thalassämie nach Transfusionsbedarf (TDT vs. NTDT) [1, 4]. Die Verlaufsformen der Beta-Thalassämie werden im Folgenden näher erläutert; ein Überblick der den phänotypischen Erscheinungsformen zugrundeliegenden Genotypen ist in Tabelle 3-1 gegeben.

Verlaufsformen der Beta-Thalassämie

Beta-Thalassaemia major (Cooley-Anämie)

Eine Beta-Thalassämie Major (β^0 / β^0), die schwerste Form der Beta-Thalassämie, kann sich entweder durch homozygote oder gemischt-heterozygote Formen ausbilden [1]. Erste Symptome wie Blässe, Gelbsucht, Entwicklungsstörungen und Hepatosplenomegalie treten meist vor dem zweiten Lebensjahr auf [1, 8, 9]. Werden Patient:innen mit *Beta-Thalassaemia major* nicht oder nicht ausreichend behandelt, kommt es zu schwerwiegenden Folgekomplikationen wie häufigen Infektionen, Wachstums- und Entwicklungsverzögerung, Skelettveränderungen, die sich z.B. in der charakteristischen *Facies thalassaemia* (hohe Stirn, Verbreiterung der Diploe, Oberkiefer und Jochbein hervorstehend) zeigen, bis hin zum Tod in der frühen Kindheit [1, 2]. Patient:innen mit *Beta-Thalassaemia major* sind ein Leben lang auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen, die unweigerlich mit einer Eisenchelattherapie verbunden ist.

Beta-Thalassaemia intermedia

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

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

Beta-Thalassaemia minor (Trägerstatus)

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

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

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

fett = schwere/schwerste Formen der Beta-Thalassämie, die vom vorliegenden Anwendungsgebiet von Luspatercept prinzipiell umfasst sind

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

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

Quelle: Modifiziert nach DGHO (2022) [1]

Klinische Einteilung der Beta-Thalassämie

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

Nicht-transfusionsabhängige Beta-Thalassämie (NTDT)

Die NTDT ist gekennzeichnet durch eine Anämie unterschiedlichen Schweregrads, bei der jedoch regelmäßige EK-Transfusionen über längere Zeiträume nicht indiziert sind [1, 4, 15, 16]. Zu dieser klinischen Klassifikation zählen Patient:innen, die eine moderate *Beta-Thalassaemia intermedia* aufweisen. Die betroffenen Patient:innen erhalten – falls indiziert – nur

vereinzelt oder in unregelmäßigen Abständen EK-Transfusionen. Der Bedarf an EK-Transfusionen kann auch während bestimmter Lebensphasen (z. B. Schwangerschaft), aufgrund von speziellen klinischen Situationen (Infektionen oder Operationen) oder anderen Ursachen, welche die Lebensqualität der Patient:innen einschränken, vorübergehend zunehmen [1, 4, 5, 16].

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

Transfusionsabhängige Beta-Thalassämie (TDT)

Unter TDT versteht man in diesem Zusammenhang Patient:innen, die regelmäßig und lebenslang auf die Transfusion mit EK angewiesen sind. Ohne adäquate Transfusionstherapie würden die betroffenen Patient:innen bereits im Kindesalter infolge der ineffektiven Erythropoese und den damit verbundenen multiplen Organschäden versterben (siehe Pathogenese der Beta-Thalassämie Seite 14).

Durch die Transfusionstherapie wird eine weitestgehend normale Entwicklung im Kindesalter ermöglicht und die Erkrankung in einen chronischen Zustand überführt [3]. Die regelmäßige Transfusionstherapie birgt jedoch das Risiko teils schwerwiegender akuter und langfristiger Folgekomplikationen. Zu den möglichen klinischen Komplikationen zählen beispielsweise schwere allergische und hämolytische Reaktionen und verzögert einsetzende Alloimmunität, oft in Kombination mit einer Autoimmunhämolyse, sowie eine ausgeprägte und behandlungsbedürftige Eisenüberladung (sekundäre Hämochromatose) [1, 13, 17, 18]. Die Transfusionstherapie ist somit an erhebliche psychosoziale und zeitliche Belastungen für Patient:innen gebunden und ist darüber hinaus unausweichlich mit einer zusätzlichen medikamentösen Eisenchelattherapie zur Prävention der transfusionsbedingten Eisenüberladung verbunden [3, 19]. Die mittlere Lebenserwartung wird bei bestmöglicher supportiver Therapie auf 50–60 Jahre geschätzt [15]. Zu den transfusionsabhängigen Formen zählen hierbei die *Beta-Thalassaemia major* sowie schwerere Ausprägungen der *Beta-Thalassaemia intermedia* [1-4].

Klinisches Bild/natürlicher Verlauf der Beta-Thalassämie

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

Chronische transfusionsabhängige Anämie infolge einer ineffektiven Erythropoese

Patient:innen mit TDT sind durch eine ausgeprägte ineffektive Erythropoese gekennzeichnet, die sich insbesondere in niedrigen Hb-Werten und der damit verbundenen, direkt spürbaren schweren, symptomatischen Anämie widerspiegelt [1-3]. Bei der Anämie aufgrund von Beta-Thalassämie ist die Anzahl der Erythrozyten und/oder deren Sauerstoff-transportierende Funktion vermindert [12]. Der resultierenden Mangelversorgung mit Sauerstoff begegnet der Organismus mit einer erhöhten Produktion von Erythropoetin (EPO), mit dem Ziel, die Erythro-

zytenzahl im Körper zu steigern. EPO stimuliert die Proliferation von erythroiden Vorläuferzellen in der frühen Phase der Erythropoese (Proliferationsphase), nicht jedoch die Ausdifferenzierung zu reifen, funktionstüchtigen Erythrozyten, sodass der Erythrozyten-Reifungs-Defekt durch die vermehrte Produktion von EPO nicht überwunden werden kann [20, 21]. In Folge kommt es zu einer zunehmenden Ansammlung erythroider Vorläuferzellen im Knochenmark (erythroide Hyperplasie) und dadurch zur Ausdehnung des Knochenmarkraums und Ausweitung sowie Steigerung der extramedullären Hämatopoese, d. h. der Produktion von Erythrozyten außerhalb des Knochenmarks (u. a. in Milz und Leber) (siehe Abbildung 3-2) [3, 6, 8, 22]. Eine Organomegalie ist meist die Folge.

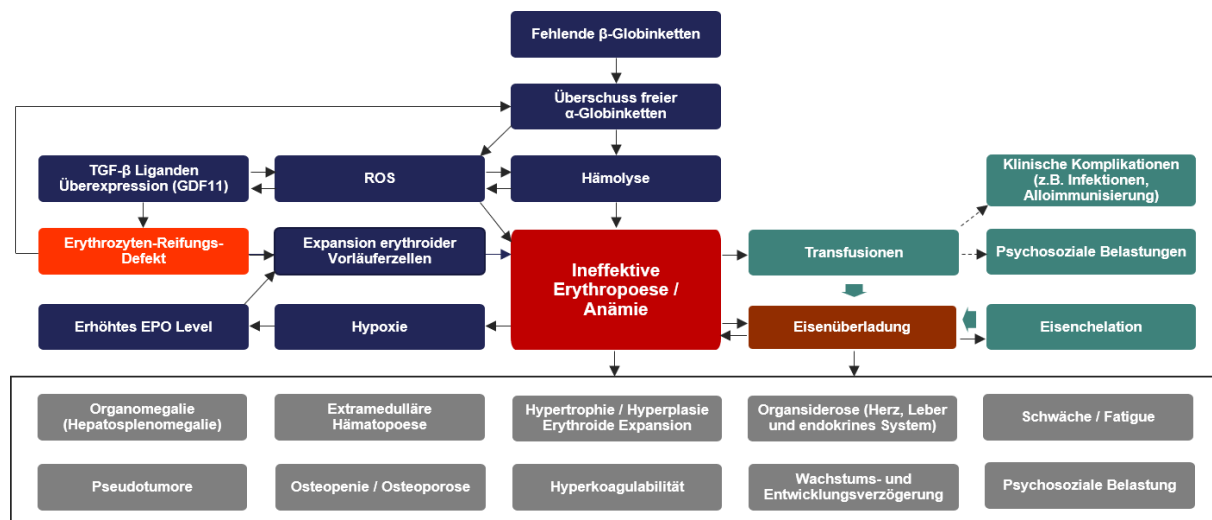


Abbildung 3-2: Pathophysiologische, symptomatische und therapieassoziierte Zusammenhänge bei Beta-Thalassämie

Das Ausmaß der Anämie lässt sich anhand des Hämoglobinwerts (Hb-Wert) beurteilen. Je niedriger der Hb-Wert, desto stärker treten die Symptome einer Anämie auf und desto schlechter ist die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Patient:innen. Eine Erhöhung des Hb-Werts geht entsprechend mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher [13].

Im Rahmen der lebenslänglichen Transfusionstherapie von Patient:innen mit Beta-Thalassämie treten kontinuierlich starke Schwankungen des Hb-Werts auf, wobei jeder Abfall des Hb-Werts mit einem erneuten Auftreten von Anämie-Symptomen verbunden ist. Insgesamt kann sich in Folge der chronischen Anämie mit schlechter Sauerstoffversorgung des Gewebes eine komplexe Erkrankung entwickeln und zu einer Vielzahl spürbarer Symptome führen. Neben den direkten Symptomen der chronischen Anämie bei Patient:innen mit Beta-Thalassämie, wie Leistungsschwäche, Fatigue, Kurzatmigkeit, Tachykardie, Palpitation (Herzklopfen), Taubheit und Kribbeln in den Extremitäten, ergeben sich auch langfristige Komplikationen aus der

Anämie, wie z. B. stille Ischämien, Herzvergrößerung, Herzinsuffizienz und evtl. Organschäden. Weitere Folgen von Hämolyse und prothrombogenen Erythrozyten sind Thrombosen, Ischämien und eine pulmonale Hypertension (weitere vgl. Tabelle 3-2) [1, 23-25].

Tabelle 3-2: Manifestationen der Beta-Thalassämie

Manifestationen der Grunderkrankung	Folgeerkrankungen (insbesondere aufgrund einer sekundären Häm siderose)
<ul style="list-style-type: none"> • Organomegalie (Leber- und Milzvergrößerung, Hypersplenismus) • Skelettveränderungen • Extramedulläre Blutbildungsherde (z. B. paravertebral mit Kompressionssymptomen) • Thrombosen/Embolien • Cholezystolithiasis 	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiomyopathie (Herzinsuffizienz, Arrhythmien) • Hepatopathie, Fibrose, Zirrhose, hepatozelluläres Karzinom • Endokrine Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypogonadotroper Hypogonadismus ○ Diabetes mellitus ○ Primäre Hypothyreose ○ Hypoparathyreoidismus ○ Hypokortizismus
<ul style="list-style-type: none"> • Knochenerkrankung (Osteopenie-/Osteoporose-Syndrom) • Wachstumsstörungen 	
In Anlehnung an Tabelle 2 der DGHO-Leitlinie Beta-Thalassämie (2022) [1]	

Studien zu umfangreichen retrospektiv erhobenen Langzeitdaten konnten einen direkten Zusammenhang des Hb-Wertes mit dem Auftreten von Folgekomplikationen bei Patient:innen mit Beta-Thalassämie zeigen [23, 26, 27]. In diesen Studien wurde eine signifikante Korrelation zwischen einer Veränderung des Hb-Wertes um 1,0 g/dl und dem Risiko für das Auftreten von klinischen Komplikationen gezeigt (z. B. sinkt mit jedem Hb-Anstieg um 1,5 g/dl die Zahl um eine klinische Komplikation) [28]. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Patient:innen mit Hb-Werten, die anhaltend unter 10 g/dl und insbesondere unter 7 g/dl liegen, ein erhöhtes Risiko für Folgekomplikationen hatten. Ein anhaltender Hb-Wert ≥ 10 g/dl hatte dagegen einen protektiven Effekt hinsichtlich der Entwicklung von Folgekomplikationen. Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass eine Zunahme des Hb-Wertes einen entscheidenden Vorteil für die Patient:innen birgt.

Insgesamt kann sich bei Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet in Folge der chronischen Anämie eine komplexe Erkrankung entwickeln, bei der verschiedene Organe in ihrer Funktion beeinträchtigt sind. Der angeborene chronische Beta-Globin-Mangel und weitere Faktoren, wie z. B. eine Überexpression von TGF- β -Liganden, bestimmen den Schweregrad der ineffektiven Erythropoese infolge des Erythrozyten-Reifungs-Defekts und damit den Schweregrad der chronischen Anämie (vgl. Abbildung 3-2).

Die Anämie ist das Kernmerkmal der Beta-Thalassämie und charakterisiert die Patient:innen im Anwendungsgebiet von Luspatercept, einschließlich der hier relevanten TDT. Die Anämie

steht im Zentrum diverser klinischer Folgekomplikationen und der Entstehung einer Multiorgankrankheit. Aufgrund der genetischen Ursache begleitet die Erkrankung betroffene Patient:innen ihr Leben lang [1, 2, 4].

Knochen- und Organschäden infolge einer ineffektiven Erythropoese

Weitere Folgen der ineffektiven Erythropoese und der dadurch bedingten Knochenmarksexpansion sind außerdem Skelettveränderungen, Osteopenie/Osteoporose und Knochenschmerzen [29]. Zusätzliche Faktoren, die sich negativ auf die Knochen auswirken, sind Änderungen im Calcium-Phosphat-Haushalt (z. B. Vitamin-D-Mangel) und Hormonhaushalt (z. B. die reduzierte Produktion von Sexualhormonen bei Hypogonadismus und Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz), Siderose-bedingte Schädigung der Osteoblasten, aber auch mögliche Nebenwirkungen einer dauerhaften Eisenchelatherapie [1, 3].

Eisenüberladung infolge einer ineffektiven Erythropoese und lebenslangen Transfusions-therapie

Die ineffektive Erythropoese ist des Weiteren mit einer erhöhten Eisenaufnahme und somit der Entstehung einer Eisenüberladung verbunden. Als Folge der chronischen Anämie und der ineffektiven Erythropoese ist die Produktion von Hepcidin vermindert, einem Hormon, das die Aufnahme von Eisen im Dünndarm reguliert [4, 6, 22]. Die verminderte Hepcidin-Produktion hat zur Folge, dass die Eisenaufnahme im Dünndarm nur unzureichend inhibiert wird. Das auf diese Weise zusätzlich aufgenommene Eisen kann durch die ineffektive Hämatopoese nicht ausreichend verwertet werden und sammelt sich im Körper an (primäre Hämosiderose). In Folge kommt es zu einer verstärkten Ablagerung von Eisen in einzelnen Organen, welche in hohen Konzentrationen organotoxisch wirkt. Durch eine regelmäßige Transfusionstherapie wird je nach Transfusionsbedarf weiteres Eisen aufgenommen, wodurch es zu einer ausgeprägten Eisenüberladung kommt (sekundäre Hämosiderose), die in jedem Fall behandlungsbedürftig ist [1, 4]. Bei transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie-Patient:innen sind die regelmäßigen Transfusionen der Hauptgrund für eine Eisenüberladung [1]. Kardiale Komplikationen aufgrund der Hämosiderose (Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen) stellen die Haupttodesursache langfristig transfundierter Beta-Thalassämie-Patient:innen dar [3, 30]. Endokrine Komplikationen wie Diabetes mellitus, Hypothyreose und Hypogonadismus tragen des Weiteren zur Langzeitmorbidity und Mortalität bei und bedeuten für Patient:innen eine erhebliche psychosoziale Belastung [1-3, 19]. Gleichzeitig verstärkt die Eisenüberladung wiederum die ineffektive Erythropoese und verschärft somit die Anämie [6]. Daher ist mit der regelmäßigen Transfusionstherapie unweigerlich eine Eisenchelatherapie verbunden.

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Fachinformation von Reblozyl® lautet das für das vorliegende Dossier relevante Anwendungsgebiet von Luspatercept folgendermaßen: „*Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1).*“ [31]. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (TDT).

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

Die Patient:innen in der für das vorliegende Dossier relevanten Zielpopulation, d. h. TDT-Patient:innen, sind lebenslang auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen. Hierunter fallen insbesondere Patient:innen mit *Beta-Thalassaemia major* oder mit schwereren Formen der *Beta-Thalassaemia intermedia*.

Nicht in der Zielpopulation enthalten sind NTDT-Patient:innen, die EK-Transfusionen unregelmäßig oder in besonderen Lebensphasen oder klinischen Situationen benötigen (z. B. Patient:innen mit moderaten Formen der *Beta-Thalassaemia intermedia*).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

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

Mit der Zulassung von Luspatercept im Jahr 2020 wird transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie-Patient:innen 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 zu erzielen, die bei etwa einem Drittel der Patient:innen auch langfristig aufrechterhalten wird [32]. Damit können auch die transfusionsbedingten Risiken und Belastungen, denen transfusionsabhängige Patient:innen ausgesetzt sind, spürbar gemindert werden.

Aktuelle Leitlinien im Anwendungsgebiet von Luspatercept sprechen zudem eine klare Behandlungsempfehlung für Luspatercept bei Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, aus [1, 3]. Ebenso führten die Leitlinien die Behandlung von NTDT-Patient:innen mit Luspatercept als perspektivisch einsetzbare Option bereits vor der Zulassung von Reblozyl® im neuen Anwendungsgebiet der nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie auf [1].

Derzeit gibt es – neben Luspatercept – kaum Therapieoptionen für die Behandlung der Anämie infolge von Beta-Thalassämie. Für Patient:innen im Anwendungsgebiet von Luspatercept stehen lediglich supportive Therapien d. h. die Transfusionstherapie mit EK und Arzneimittel

zur Behandlung einer Eisenüberladung 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 transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie näher erläutert.

Hohe Krankheitslast und verringerte Lebensqualität bei Patient:innen mit TDT

Die Beta-Thalassämie ist eine erblich bedingte, hämatologische Erkrankung. Aufgrund vererbter Mutationen im Beta-Globin-Gen kommt es bei der Beta-Thalassämie zu einer reduzierten oder fehlenden Beta-Globin-Synthese. Dies führt in der Folge zu einer ineffektiven Erythropoese, welche sich in einer chronischen Anämie manifestiert und mit klinischer Morbidität, Eisenüberladung und vielfältigen Organschäden verbunden ist. Die ineffektive Erythropoese spiegelt sich insbesondere in niedrigen Hb-Werten und den damit verbundenen, für Patient:innen direkt spürbaren Symptomen der Anämie wider [1-3]. Unbehandelt kommt es zu weiteren klinischen Komplikationen, welche letztendlich zum frühzeitigen Tod führen können. Die Anämie steht im Zentrum diverser klinischer Folgekomplikationen (z. B. eine überschießende Hämatopoese mit Markraumerweiterung, extramedulläre Blutbildung und Organomegalie, gestörter Eisenstoffwechsel, Entwicklungsstörungen) und macht eine Therapie mit EK-Transfusionen lebensnotwendig.

Um einen frühzeitigen Tod zu verhindern und eine weitestgehend normale Entwicklung im Kindesalter sicherzustellen, sind Patient:innen mit schweren Formen der Beta-Thalassämie lebenslang auf EK-Transfusionen angewiesen, die die Erkrankung in einen chronischen Zustand überführen können. Patient:innen mit einer TDT entwickeln zudem aufgrund der ineffektiven Erythropoese und der damit verbundenen gesteigerten intestinalen Eisenresorption im Krankheitsverlauf auch eine zunehmend therapiepflichtige Eisenüberladung, die maßgeblich zur Morbidität und Mortalität beiträgt und durch eine regelmäßige Therapie mit EK-Transfusionen weiter verstärkt werden kann (sekundäre Eisenüberladung). In der Folge ist eine Eiseneliminationstherapie (= Chelattherapie) erforderlich, die die Patient:innen aufgrund der notwendigen Adhärenz je nach eingesetztem Medikament bereits in ihrer Durchführung erheblich belasten kann, aber auch mit dem Risiko von Nebenwirkungen der Chelatbildner assoziiert ist und die Notwendigkeit zusätzlicher Verlaufsuntersuchungen zu deren Detektion oder Abschluss begründet.

Insgesamt stellt die Beta-Thalassämie, insbesondere mit dem Leitsymptom der Anämie, eine enorme physische und psychische Belastung für die Patient:innen dar. Dies beruht vor allem auf den durch die Anämie bedingten, körperlichen Einschränkungen als auch den Risiken der notwendigen supportiven Transfusionstherapie mit EK und gegebenenfalls Eisenchelatoren [1, 3, 6, 13, 33].

Die Beeinträchtigung durch die Grunderkrankung und Symptomatik ist eng an die Limitationen durch die Therapie geknüpft: Insbesondere die Belastungstoleranzen der Anämie können zu einer Einschränkung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit führen und eine normale Teilhabe an sozialen Aktivitäten oder bestimmte Berufe verhindern [3, 13]. Die Kraft zur Durchführung ganz alltäglicher Aufgaben fehlt, sodass die Patient:innen mitunter häufig auf

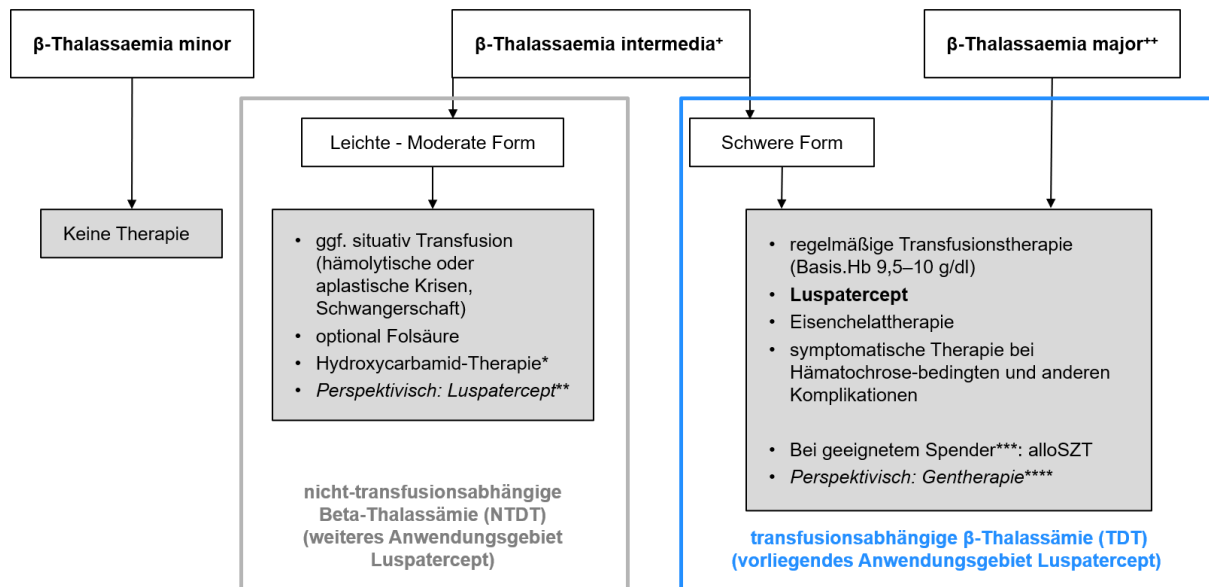
die Unterstützung von Familienangehörigen oder Pfleger:innen angewiesen sind. Zudem kann das fehlende Verständnis in der Gesellschaft, wie beeinträchtigend eine Anämie für betroffene Patient:innen ist, eine weitere Belastung sein [13, 34, 35].

Die Transfusionstherapie ist zwar lebensnotwendig und vermag die Anämie temporär zu mildern, jedoch ist dieser Effekt 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 eine andauernde Vermeidung der Anämie-Symptomatik ist im Rahmen der Transfusionstherapie nicht möglich, was sich negativ auf das Befinden der Patient:innen auswirken kann. Des Weiteren ist die Verabreichung von EK-Transfusionen häufig mit diversen psychosozialen Problemen und einem nicht unerheblichen Zeitaufwand verbunden, was 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 Beta-Thalassämie-Patient:innen häufig auf die Hilfe von Familienmitgliedern oder anderen Personen angewiesen [36].

Zusammenfassend leiden TDT-Patient:innen unter einer hohen Krankheitslast in Folge der beschriebenen Anämie-assoziierten Symptome, Folgekomplikationen aufgrund ihrer Erkrankung und der dauerhaften Transfusionstherapie sowie einer verminderten Lebensqualität. Die Notwendigkeit der Transfusionstherapie in Kombination mit einer Eisenchelatherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet der Beta-Thalassämie zeigt zudem den großen medizinischen Bedarf an neuen, wirksamen Behandlungsoptionen auf, die zum Erhalt bzw. einer Verbesserung der Lebensqualität unter gleichzeitiger Reduktion benötigter EK-Transfusionen und der damit verbundenen Risiken führt.

Therapieoptionen bei Beta-Thalassämie

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



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

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

Abbildung 3-3: Therapiealgorithmus bei Beta-Thalassämie

Patient:innen mit einer *Beta-Thalassaemia minor* oder leichten Ausprägungsformen der *Beta-Thalassaemia intermedia* bedürfen keiner spezifischen Therapie. Sie sind entsprechend auch nicht auf EK-Transfusionen angewiesen und erhalten diese lediglich situativ (z. B. bei hämolytischen oder aplastischen Krisen oder Schwangerschaft). Bei Patient:innen mit moderater Ausprägung der *Beta-Thalassaemia intermedia* sollte aufgrund des progressiven Charakters der Erkrankung eine enge Überwachung hinsichtlich des Auftretens von Symptomen stattfinden, um negative Auswirkungen der ineffektiven Hämatopoese zu verhindern [1-4]. Für diese NTDT-Patient:innen wurde in aktuellen Leitlinien bereits vor der Zulassung von Reblozyl® im neuem Anwendungsgebiet der nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie eine perspektivische Behandlung mit Luspatercept empfohlen [1].

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist und schließt damit alle Patient:innen mit schwerer Beta-Thalassämie (schwere *Beta-Thalassaemia intermedia* und *Beta-Thalassaemia major*), die lebenslang auf regelmäßige EK-Transfusionen

angewiesen sind, ein.

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

Therapieoptionen der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (schwere Beta-Thalassaemia intermedia und Beta-Thalassaemia major)

Transfusionsabhängige Beta-Thalassämie-Patient:innen bedürfen in jedem Fall einer Therapie. Die einzige potentielle kurative Behandlungsoption, welche eine ursächliche Behandlung und Heilung der Grunderkrankung der Beta-Thalassämie ermöglicht, ist die allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) [1]. Da bei erwachsenen Beta-Thalassämie-Patient:innen jedoch oft bereits relevante Komplikationen (z. B. Organschäden) vorliegen, die ein deutlich schlechteres Nutzen- / Risiko-Verhältnis einer alloSZT nach sich ziehen, wird diese Option vorwiegend bei Patient:innen mit *Beta-Thalassaemia major* im Kindes- und Jugendalter durchgeführt [1].

Eine Alternative zur alloSZT bieten perspektivisch gentherapeutische Ansätze (z. B. CRISPR / Cas9-basierter Ansatz zum shRNA-vermittelten Knockdown des BCL11A-Gens in hämatopoetischen Stammzellen) [37]. Das bisher einzig verfügbare Gentherapeutikum Betibeglogene Autotemcel (Handelsname Zynteglo[®]) wurde im April 2021 aufgrund von ökonomischen Gründen vom deutschen und anschließend auch vom Europäischen Markt genommen [38, 39].

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst erwachsene Patient:innen mit TDT, die nicht für kurative Therapieansätze, d. h. eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) geeignet sind. Bei diesen Patient:innen liegt der Therapiefokus deshalb auf der Behandlung der Symptome und Vermeidung von Folgekomplikationen der Anämie und Eisenüberladung, um insbesondere die Lebensqualität und Autonomie der Patient:innen zu erhalten bzw. zu verbessern. Vor der Zulassung von Luspatercept bestand die einzige Therapieoption 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 Anämie aufgrund von transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie zur Verfügung [31]. Luspatercept korrigiert die ineffektive Erythropoese, die der Anämie zugrunde liegt und ermöglicht so eine spürbare und klinisch relevante Reduktion der Transfusionslast [1].

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

Ziel der Transfusionstherapie ist die Unterdrückung der eigenen ineffektiven Erythropoese und die Aufrechterhaltung eines Basis-Hb-Spiegels von mindestens 9,5–10 g/dl, um die Kernsymptomatik der Beta-Thalassämie, d. h. die Anämie, so gut wie möglich zu kontrollieren und schwerwiegende sowie irreversible Entwicklungs- und Organschäden zu vermeiden. Dazu muss ein Basis-Hb-Wert von mindestens 9,5–10 g/dl und ein posttransfusioneller Hb-Wert von 13–13,5 g/dl erreicht werden. Der Hb-Wert ist somit essentiell zur Steuerung und Beurteilung des Erfolgs einer Transfusionstherapie [1-3]. Darüber hinaus werden auch klinische Symptome der Patient:innen berücksichtigt, um den Bedarf aufeinanderfolgender EK-Transfusionen besser abschätzen zu können [1].

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, der Hb-Wert lediglich transient erhöht und eine dauerhafte Stabilisierung der Symptomatik ist nur vorübergehend möglich. Nach Verabreichung der EK-Transfusion fühlen sich die Patient:innen aufgrund erhöhter Hb-Werte initial gut, jedoch sinken die Hb-Werte schnell wieder ab, sodass Anämie-Symptome wieder auftreten können. Das regelmäßige Ansteigen und erneute Absinken des Hb-Werts ist mit dem Risiko von wiederkehrend auftretenden Anämie-Symptomen (z. B. Fatigue) und Anämie-bedingten Schäden (bspw. Verschlechterung von Komorbiditäten und des Gesundheitszustands) verbunden. Diese Schwankungen des Hb-Werts sind für Patient:innen in entsprechenden Energieniveaus spürbar, welche sich negativ auf den Allgemeinzustand und die Lebensqualität auswirken.

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

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. Insbesondere die Alloimmunität ist unter den langfristigen Transfusionsreaktionen hervorzuheben. Etwa 10–20 % aller transfundierten Patient:innen entwickeln im Laufe der Behandlung Antikörper gegen spezifische Erythrozyten-Antigene [13]. 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 [13]. 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 [13, 40-42]. 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 [40, 41].

Eine weitere häufige Komplikation der lebenslangen EK-Transfusionen ist die transfusionsbedingte, sekundäre Häm siderose. Mit zunehmender Dauer der Transfusionstherapie ergeben sich Komplikationen durch die Zufuhr des in den EK enthaltenen Eisens, da der menschliche Körper die durch die Transfusionen aufgenommenen Mengen an Eisen nicht in ausreichendem Maße ausscheiden kann. Wie bereits beschrieben leiden Beta-Thalassämie-Patient:innen infolge der chronischen Anämie und ineffektiven Erythropoese zudem an einem gestörten Eisenstoffwechsel (primäre Häm siderose). Die zunehmende Eisenüberladung des Organismus durch den additiven Effekt der primären und sekundären Häm siderose führt schließlich zur toxischen Ablagerung von überschüssigem Eisen in verschiedenen Organen, insbesondere im Herzen, in der Leber und in endokrinen Organen, und zu damit verbundenen, teils schwerwiegenden Komplikationen (z. B. Kardiomyopathien, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus oder Leberschäden) [1, 3, 33]. Für regelmäßig transfundierte Patient:innen mit TDT (Serum-Ferritin (sFerritin) $\geq 1.000 \mu\text{g/l}$, Lebereisengehalt $> 3,2 \text{ mg/g}$ (Biopsie) bzw. $4,5 \text{ mg/g}$ (Magnetresonanztomographie; MRT) Lebertrockengewicht, $> 10 - 15$ EK-Transfusionen) wird daher eine lebenslange fachgerechte Eisenchelattherapie empfohlen [1-3].

Durch die chronische Transfusionsabhängigkeit ist davon auszugehen, dass das Risiko für Transfusionskomplikationen und -nebenwirkungen bei Patient:innen mit TDT latent erhöht ist. Diese Patient:innen beginnen bereits im Kindesalter mit der chronischen Transfusionstherapie, so dass das Risiko für Komplikationen, Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen lebenslang stetig ansteigt.

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

Die lebenslange Unsicherheit, dass im Rahmen von Hb-Wert-Schwankungen Anämie-Symptome auftreten und das alltägliche Leben beeinträchtigen, stellt eine andauernde Belastung für Patient:innen dar und macht den Alltag nur schwer planbar [13, 36]. Dies spiegelt sich in den Ergebnissen mehrerer Studien wider, bei denen eine Verschlechterung der Lebensqualität mit einer schlechteren Anämie, d. h. niedrigen Hb-Spiegeln, korrelierte [13].

Des Weiteren ist die Verabreichung von EK-Transfusionen häufig mit diversen psychosozialen Problemen und einem erheblichen Zeitaufwand verbunden, der die Teilnahme der betroffenen Patient:innen an sozialen und beruflichen Aktivitäten stark einschränken kann [3, 13]. An Tagen, an denen EK transfundiert werden, sind die 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 Patient:innen darüber hinaus gezwungen sein können, Zeit an einem zusätzlichen Tag aufzubringen. Die regelmäßigen Transfusionstermine schlagen sich in Fehlzeiten von Arbeit, Schule oder Ausbildung von mindestens einem bis zwei Tagen alle zwei bis vier Wochen nieder. Summiert auf das Jahr entspricht dies bis zu 52 Fehltagen, also fast zwei Monaten [36, 43, 44]. Diese transfusionsbedingten Fehlzeiten können die Ausübung bestimmter Berufe verhindern [36, 45] und die daraus resultierende mangelnde Chancengleichheit kann eine weitere Belastung für die Betroffenen darstellen. Um sowohl die häufigen Arzttermine wahrzunehmen als auch an anderen Aktivitäten teilzunehmen sind Patient:innen häufig auf die Hilfe von Familienmitgliedern oder anderen Personen angewiesen und werden damit erheblich in ihrer Autonomie eingeschränkt [3, 13, 36].

Neben den bereits genannten Herausforderungen können mit der Transfusionstherapie weitere psychosoziale Belastungen für Patient:innen einhergehen, welche sich vom Kindesalter, d. h. dem Beginn der Transfusionsabhängigkeit, bis ins Erwachsenenalter und ans Lebensende erstrecken können. Dabei spielen Faktoren wie die Abhängigkeit von Fremdblut, die Sorge vor Infektionen u. ä. mit hinein. Doch auch allein die regelmäßige Blutentnahme, die bereits im frühen Kindesalter beginnt, kann traumatisierend wahrgenommen werden [36, 45].

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

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 und Bewertung von Trends des Eisenhaushalts im Körper. Ein sFerritin-Spiegel > 1.000 ng/ml kennzeichnet eine Eisenüberladung [1, 3, 19]. Niedrige sFerritin-Werte sind mit einem geringeren Risiko für Herzinsuffizienzen und einem verlängerten Überleben assoziiert [30, 46]. Für die Primärtherapie der Hämochromatose stehen hierbei das subkutan³ applizierte Deferoxamin und das oral verabreichte Deferasirox zur Verfügung [47, 48]. Deferipron als weiterer oraler Chelatbildner kann in Kombination oder wenn die aktuelle Eisenchelattherapie kontraindiziert oder ungeeignet ist, eingesetzt werden. [49]. Ziel der Therapie ist die Reduktion des Gesamtkörpereisens in einen Bereich, in dem ein möglichst geringes Risiko für Komplikationen der sekundären Hämosiderose besteht, bei gleichzeitiger Minimierung des Risikos für Nebenwirkungen der Eisenchelattherapie [1].

Wie auch bei der Gabe von EK-Transfusionen ist die Anwendung der Eisenchelatoren selbst notwendig, geht jedoch auch mit dem Risiko von zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Nierenschäden (Deferoxamin, Deferasirox), Hepatopathien (Deferasirox), Neutropenie (Deferipron), unangenehmen Hautreizungen (Deferoxamin) sowie Okulo- und Ototoxizität (Deferoxamin, Deferasirox) einher [1, 47-49]. Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen sind häufig und vermindern die Therapieadhärenz

³ In Ausnahmefällen, z. B. bei intensiver Eisenchelattherapie, kann Deferoxamin auch intravenös verabreicht werden [47].

der Patient:innen. Oftmals gelingt es trotz der derzeitigen Möglichkeiten nicht, die Komplikationen der sekundären Eisenüberladung vollständig zu vermeiden bzw. diese ausreichend zu kontrollieren. Vorteilhafter als die Verminderung der Folgen der sekundären Eisenüberladung durch die Eisenchelattherapie wäre daher die Reduktion der EK-Transfusionen selbst.

Überdies kann auch die notwendige Eisenchelattherapie, sich zusätzlich negativ auf das Befinden der Patient:innen auswirken [13, 36, 50, 51]. In einer longitudinalen Studie des *Thalassemia Clinical Research Network* wiesen Patient:innen mit vermehrten Komplikationen und Nebenwirkungen durch die Eisenchelattherapie eine schlechtere Lebensqualität auf als diejenigen, die weniger Komplikationen und Nebenwirkungen hatten [13, 50].

Therapeutischer Wert von Luspatercept im Anwendungsgebiet der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie

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

Vor der Zulassung von Luspatercept im Jahr 2020, standen für einen Großteil der Patient:innen mit TDT, die für einen potentiell kurativen Therapieansatz nicht infrage kommen, keine weiteren Behandlungsalternativen – mit Ausnahme der supportiven Transfusionstherapie mit EK und Eisenchelatoren – zur Verfügung.

Die betroffenen Patient:innen waren somit einer enormen physischen und psychischen Belastung ausgesetzt. Diese beruht vor allem auf den durch die Anämie bedingten, körperlichen Einschränkungen als auch den Risiken der notwendigen supportiven Transfusionstherapie mit EK und Eisenchelatoren [1, 3, 6, 13, 33]. Diese ist einerseits lebensnotwendig und ermöglicht den Patient:innen eine weitestgehend normale Entwicklung, birgt aber andererseits das Risiko teils schwerwiegender Folgekomplikationen, insbesondere die Eisenüberladung, und vermag keine stabile Kontrolle der Anämie zu erreichen. Aufgrund dieser Limitationen stellt die Transfusionstherapie nur eine unzureichende therapeutische Maßnahme für Patient:innen mit TDT dar [3].

Demnach bestand vor der Zulassung von Luspatercept in der Beta-Thalassämie ein großer, ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einem Arzneimittel, das zu einer verbesserten Bereitstellung funktionsfähiger, körpereigener Erythrozyten führt und dadurch die Abhängigkeit von Spender-Erythrozyten verringert.

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 [52, 53]. 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 [52].

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 [54]. In Deutschland gaben 45 % der regelmäßigen Spender:innen an, dass sie während der Pandemie seltener Blut gespendet haben als vor der Pandemie [54]. Infolgedessen stehen vermindert Blutprodukte für die Versorgung betroffener 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 [55].

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 [56]. 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 [56, 57].

Eine ausreichende Versorgung mit Blutprodukten ist für Patient:innen mit TDT 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.

Therapieansätze, die die Symptomatik der Anämie kontrollieren 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)⁴, der eine aktive Behandlung des Erythrozyten-Reifungs-Defekts bei erwachsenen Patient:innen mit Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, ermöglicht.

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

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

Luspatercept erreicht damit alle wichtigen Therapieziele im Anwendungsgebiet der TDT (siehe auch Modul 4 A, Studienergebnisse BELIEVE):

- eine **klinisch relevante Besserung der Erythropoese**: angezeigt durch eine langfristige Stabilisierung der Hb-Werte,

⁴ Im Englischen: *erythroid maturation agent*, EMA

- die damit einhergehende **Kontrolle der Anämie-Symptomatik**,
- eine **langfristige Reduktion der Transfusionslast**, bis hin zu **phasenweiser Transfusionsfreiheit**: Reduktion der Transfusionslast um 33 % bzw. 50 % in einem 24-Wochen-Intervall bei 37,5 % bzw. 15,2 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm gegenüber 2,7 % bzw. 0,9 % der Patient:innen im Placebo-Arm,
- den **Erhalt der Lebensqualität** und **Verbesserung der Autonomie** der Patient:innen durch Zeitersparnis und mehr Flexibilität im Alltag.

Luspatercept wird alle drei Wochen subkutan injiziert. Im Gegensatz zu EK-Transfusionen, die mit einem hohen Aufwand für die Testung, Beschaffung, Dokumentation und Verabreichung einhergehen, ist Luspatercept somit deutlich unkomplizierter zu verabreichen. Folglich geht Luspatercept im Vergleich zu EK-Transfusionen mit einem deutlich geringeren Aufwand für die betroffenen Patient:innen, deren Angehörige und das medizinische Personal einher. 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 hohen und dringenden therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet und erreicht das höchst mögliche Therapieziel bei Patient:innen mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, die für eine potentiell kurative Behandlung nicht infrage kommen: eine klinisch relevante Besserung der Erythropoese, angezeigt durch eine Stabilisierung des Hb-Spiegels, unter gleichzeitiger Reduktion der Transfusionslast sowie Verminderung von Komplikationen durch Transfusionen, insbesondere der Siderosebedingten Morbidität und Mortalität. Luspatercept verbindet eine hohe Wirksamkeit mit einem annehmbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen ermöglicht Luspatercept den Patient:innen somit eine deutlich bessere Krankheitskontrolle, was einen breiten Einsatz von Luspatercept unterstützt.

Luspatercept wurde im Jahr 2020 zugelassen und wird in aktuellen Leitlinien im Anwendungsgebiet der TDT als Therapieoption empfohlen [1]. Dies unterstreicht den Nutzen und Zusatznutzen, den Luspatercept für die Behandlung von Patient:innen mit Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, hat.

Gleichzeitig deckt Luspatercept auch den bestehenden gesellschaftlichen Bedarf, indem es durch die Senkung der Transfusionslast bei Patient:innen, bis hin zu phasenweiser Transfusionsfreiheit, 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®) wird gemäß Fachinformation bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist [31].

Die Herleitung zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der Beta-Thalassämie in Deutschland wurde im Dossier zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Luspatercept als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) ausführlich dargestellt (Verfahrensnummer D-560 [58]). Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz bilden die Basis zur Abschätzung der Zielpopulation von Luspatercept in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss zur Erstbewertung von Luspatercept vom 21. Januar 2021 die Angaben aus dem Dossier zum Verfahren D-560 zugrunde und bestätigt damit die Plausibilität der Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Beta-Thalassämie sowie zur Zielpopulation von Luspatercept [59]. Aus diesem Grund wird im vorliegenden Dossier an der ursprünglichen Herleitung zur Prävalenz und Inzidenz sowie der Darstellung der Zielpopulation von Luspatercept festgehalten. Die im Dossier zum Verfahren D-560 vorgelegten Patientenzahlen beruhen auf einer Analyse von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) anhand einer Stichprobe des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef). Im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung wurden die Angaben der Prävalenz und Inzidenz der Beta-Thalassämie anhand aktuell verfügbarer Daten durch BMS geprüft. Als Ergebnis dieser Prüfung wurde die Analyse von Routinedaten der GKV auf das letzte verfügbare Jahr 2020 aktualisiert (Beobachtungszeitraum: 2015–2020) [60].

Die aktualisierte Analyse basiert auf einer repräsentativen Stichprobe von ca. 4,8 Mio. Versicherten, die hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung der deutschen Gesamtbevölkerung entspricht und auch aufgrund ihrer Größe eine valide Aussage für die Gesamtbevölkerung in Deutschland zulässt (Stichprobe entspricht etwa 5 % der Gesamtbevölkerung). Durch die direkte Verwendung von Versichertendaten der GKV ist eine repräsentative Abbildung des deutschen Versorgungskontexts möglich. Im vorliegenden Dossier werden entsprechend die aktuellen Schätzungen für die Prävalenz und Inzidenz der Beta-Thalassämie sowie der Anteil der Zielpopulation von Luspatercept an der GKV-Gesamtpopulation angegeben. Der Anteil an 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 der Beta-Thalassämie in Deutschland ist im Dossier zur Nutzenbewertung von Luspatercept als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) dargestellt (Verfahrensnummer D-560 [58]).

Prävalenz der Beta-Thalassämie in Deutschland

Die Auswertung der GKV-Routinedaten des InGef stellt die aktuellste und bestmögliche Schätzung der Prävalenz der Beta-Thalassämie in Deutschland dar. Berechnet wurde die Ein-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2020 [60].

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

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

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

Für die Berechnung der Anzahl an Patient:innen in der erwachsenen deutschen Gesamtbevölkerung wurde, entsprechend den Angaben der GKV-Routinedaten des InGef für das Jahr 2020 ebenfalls die demografische Angabe des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) aus dem Jahr 2020 herangezogen (69.411.087 Erwachsene [61]).

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

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

Quelle (Jahr)	Prävalenzrate (erwachsene Patient:innen pro 100.000 Erwachsene in Deutschland [95-%-KI] ⁽¹⁾)	Ein-Jahres-Prävalenz in Deutschland ⁽²⁾ (Anzahl Patient:innen [95-%-KI] ⁽¹⁾)
InGef GKV-Routinedatenanalyse (2020) [60]	32,52 [30,63; 34,51]	22.572 [21.261; 23.954]
Beta-Thalassämie-Diagnose gemäß ICD-10 Code D56.1 oder D56.3. ⁽¹⁾ Berechnet nach Clopper und Pearson. ⁽²⁾ Berechnung basierend auf 69.411.087 Erwachsenen in Deutschland im Jahr 2020 [61] und einer Prävalenzrate von 32,52/100.000 für das Jahr 2020 [60]. ICD-10: <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10</i> ; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; KI: Konfidenzintervall		

Inzidenz der Beta-Thalassämie in Deutschland

Auch hinsichtlich der Inzidenz handelt es sich bei der GKV-Routinedatenanalyse des InGef um die aktuellste und bestmögliche Evidenz. Bei 205 Patient:innen⁵ in der Stichprobe wurde im Jahr 2020 eine Beta-Thalassämie neu diagnostiziert. Basierend auf der Anzahl erwachsener Personen in Deutschland im Jahr 2020 wurde ausgehend von der Inzidenzrate von 7,54/100.000 (95-%-KI: [6,54; 8,64]) für das Jahr 2020 die absolute Anzahl an Patient:innen mit neu diagnostizierter Beta-Thalassämie berechnet.

Für das Jahr 2020 ergibt sich somit eine geschätzte Inzidenz erwachsener Patient:innen mit **Beta-Thalassämie in der deutschen Gesamtbevölkerung von 5.234 Patient:innen** (95-%-KI: [4.539; 5.997]) (siehe Tabelle 3-4). Da sich schwere Formen der Beta-Thalassämie bereits im frühen Kindesalter äußern, ist davon auszugehen, dass es sich bei den hier berichteten Neuerkrankungen um moderate Formen der Beta-Thalassämie handelt (z. B. moderate Formen der *Beta-Thalassaemia intermedia* oder *Beta-Thalassaemia minor*), deren Symptome und Folgekomplikationen erst im Erwachsenenalter, bzw. im Falle der *Beta-Thalassaemia minor* meist gar nicht, zutage treten.

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

Tabelle 3-4: Inzidenz erwachsener Patient:innen mit Beta-Thalassämie in Deutschland im Jahr 2020

Quelle (Jahr)	Inzidenzrate (erwachsene Patient:innen pro 100.000 Erwachsene in Deutschland [95 %-KI] ⁽¹⁾)	Inzidenz in Deutschland ⁽²⁾ (Anzahl Patient:innen [95 %-KI] ⁽¹⁾)
InGef GKV-Routinedatenanalyse (2020) [60]	7,54 [6,54; 8,64]	5.234 [4.539; 5.997]
Beta-Thalassämie-Diagnose: ICD-10 D56.1 oder D56.3 ⁽¹⁾ Berechnet nach Clopper und Pearson ⁽²⁾ Berechnung basierend auf 69.411.087 Erwachsenen in Deutschland im Jahr 2020 [61] und einer Inzidenzrate von 7,54/100.000, ermittelt für das Jahr 2020 [60]. ICD-10: <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10</i> ; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; KI: Konfidenzintervall		

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Beta-Thalassämie ist eine angeborene Erkrankung mit unterschiedlichen Ausprägungen des Schweregrads. Das Auftreten der ersten Symptome richtet sich primär nach der vorhandenen Restaktivität des Beta-Globin-Gens (vgl. Abschnitt 3.2.1). Hierbei gilt: Je geringer die Restaktivität ist, desto früher treten Symptome auf. Patient:innen mit *Beta-Thalassaemia major* werden i. d. R. im ersten Lebensjahr symptomatisch und sind infolgedessen bereits frühzeitig auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen [1]. Das klinische Spektrum der *Beta-Thalassaemia intermedia* ist sehr breit. Während Patient:innen mit moderater bis schwerer *Beta-Thalassaemia intermedia* bereits im Alter von zwei bis sechs Jahren eine Symptomatik einschließlich der Notwendigkeit von regelmäßigen EK-Transfusionen entwickeln, bleiben betroffene Patient:innen mit einem milderem Phänotyp häufig bis ins Erwachsenenalter asymptomatisch und entwickeln lediglich eine mäßige Anämie [1, 62]. Patient:innen mit *Beta-Thalassaemia minor* bleiben meistens ein Leben lang klinisch unauffällig. Allerdings kann es bei Kindern und schwangeren Frauen mit gleichzeitigem Eisenmangel zu einer ausgeprägten symptomatischen Anämie kommen [1].

Entsprechend der hier beschriebenen Charakteristik der Erkrankung steigt die Prävalenz der Beta-Thalassämie bereits im Säuglings- und Kleinkindalter sehr stark an und erreicht ab einer Altersstufe von ca. acht bis zehn Jahren ein vergleichsweise stabiles Niveau [63-65]. Aufgrund der bisher eher geringeren Lebenserwartung von Beta-Thalassämie-Patient:innen im Vergleich zu gesunden Personen beginnt die Prävalenz in den Altersstufen ab 50 Jahren wieder abzunehmen [65]. Es ist aber davon auszugehen, dass Patient:innen aufgrund der verbesserten Versorgungssituation zukünftig auch häufiger das Rentenalter erreichen werden und damit die Prävalenz der Beta-Thalassämie auch im fortgeschrittenen Alter auf einem höheren Niveau verbleibt. In der untersuchten Stichprobe erwachsener Patient:innen mit Beta-Thalassämie in der GKV lag das mittlere Alter bei 48,12 Jahren, der/die jüngste eingeschlossene Patient:in war 18 Jahre alt, der/die Älteste 93 Jahre (siehe auch Tabelle 3-5). Hinsichtlich dieser Auswertung ist zu beachten, dass auch Patient:innen mit leichten bis moderaten Formen der Beta-Thalassämie (*Beta-Thalassaemia minor* und moderaten Formen der *Beta-Thalassaemia intermedia*)

in dieser Stichprobe enthalten sind, sodass das mediane und maximale Alter hinsichtlich der Patient:innen mit schwerer Beta-Thalassämie tendenziell überschätzt ist. Dies spiegelt sich auch in einem geringeren medianen Alter der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie-Patient:innen wider, welches in der untersuchten Stichprobe bei 33 Jahren lag [60].

Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz der Beta-Thalassämie sind aufgrund der genetischen Ursache nicht zu erwarten; männliche und weibliche Patient:innen sind in etwa gleichem Maße von der Erkrankung betroffen [63-65]. In Tabelle 3-5 ist die Alters- und Geschlechtsstruktur von Patient:innen mit Beta-Thalassämie in der untersuchten Stichprobe des InGef für das Jahr 2020 dargestellt. In der hier untersuchten Stichprobe war der Anteil an weiblichen Patientinnen tendenziell höher als der Anteil männlicher Patienten [60]. Eine mögliche Erklärung kann die geringe Größe der Stichprobe sein.

Tabelle 3-5: Hochrechnung der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz erwachsener Patient:innen mit Beta-Thalassämie in Deutschland im Jahr 2020

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

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

Die Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz der Beta-Thalassämie in Deutschland wird vermutlich stark durch die Migration von Patient:innen und Merkmalsträger:innen aus endemischen Regionen geprägt. Nur ein geringfügiger Anteil der deutschstämmigen Bevölkerung ist Patient:in/Merkmalsträger:in. Ein Großteil der jetzigen Patient:innen in Deutschland stammt entweder aus endemischen Regionen, insbesondere aus Südeuropa oder der Türkei, oder hat Vorfahren aus diesen Regionen [63, 64, 66].

Da die zukünftige Migrationsbewegung nicht sicher prognostiziert werden kann, ist auch die zukünftige Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der Beta-Thalassämie in Deutschland nicht exakt abschätzbar und sicher prognostizierbar. Des Weiteren wurde im Rahmen der ersten

Nutzenbewertung von Luspatercept im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Kassendatenanalyse über die Jahre 2013 bis 2018 zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz der Beta-Thalassämie im Jahr 2018 in Deutschland durchgeführt [67]. Allerdings lässt sich anhand des Vergleichs von Inzidenz und Prävalenz der Beta-Thalassämie in den Jahren 2018 und 2020 kein Trend einer Entwicklung ermitteln. Gemäß der GKV-Routinedatenanalyse des InGef lag die Ein-Jahres-Prävalenz im Jahr 2018 bei 18.756 Patient:innen und ist im Jahr 2020 auf 22.572 Patient:innen gestiegen [60, 67]. Die Inzidenz lag im Jahr 2018 bei 5.658 neuerkrankten Patient:innen und ist im Jahr 2020 auf 5.234 Neuerkrankungen gesunken [60, 67]. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Inzidenz und Prävalenz in den nächsten fünf Jahren konstant entwickeln (siehe Tabelle 3-6). Durch den möglichen migrationsbedingten Zuwachs stellt diese Annahme gegebenenfalls eine Unterschätzung dar.

Tabelle 3-6: Vorausberechnung der Inzidenz und Prävalenz der Beta-Thalassämie in Deutschland

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

Beta-Thalassämie-Diagnose: ICD-10 D56.1 oder D56.3
⁽¹⁾ bezogen auf erwachsene Einwohner:innen in Deutschland im Jahr 2020 [61]
⁽²⁾ Schätzungen für 2020 basierend auf GKV-Routinedatenanalyse des InGef [60]
 ICD-10: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10*; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10*; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ⁽¹⁾	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ⁽²⁾
Luspatercept (Reblozyl®)	284–379	248–331
<p>⁽¹⁾ Berechnung basierend auf 69.411.087 Erwachsenen in Deutschland im Jahr 2020 [61]. ⁽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 [68, 69]. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>		

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

Bestimmung der Anzahl der 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-560 [58]). Grundlage für die Berechnung bildet die Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der Beta-Thalassämie. 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 [59]. 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 wurden die Angaben zur GKV-Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Luspatercept anhand aller aktuell verfügbaren Daten durch BMS geprüft. Als Ergebnis dieser Prüfung wurde die Analyse von Routinedaten der GKV auf das letzte verfügbare Jahr 2020 aktualisiert (Beobachtungszeitraum: 2015–2020). Zudem erfolgte 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) [68, 69]. Für die Angabe der Zielpopulation wurden ausschließlich transfusionsabhängige Beta-Thalassämie-Patient:innen (Diagnosecode ICD-10 D56.1) berücksichtigt, die regelmäßig EK-Transfusionen (mindestens 6 EK-Transfusionen innerhalb von 24 Wochen) erhielten.

Damit ergibt sich in Deutschland eine Anzahl von **284–379 erwachsenen Patient:innen mit Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, in der Zielpopulation** (vgl. Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl an Patient:innen in der Zielpopulation

Analyseschritt	Anzahl Patient:innen in Datenbank ⁽¹⁾	Relativer Anteil an vorherigem Schritt	Anzahl Patient:innen in der Zielpopulation (deutsche Gesamtbevölkerung) [95-%-KI] ⁽²⁾
A. Anzahl erwachsener Patient:innen mit Beta-Thalassämie	589	/	12.112 [11.154; 13.126]
B. Anzahl erwachsener Patient:innen mit Anämie, die mit			
<i>a) regelmäßigem Transfusionsbedarf</i>	17/589	2,89 %	350 [322; 379]
<i>b) regelmäßigem Transfusionsbedarf <u>und</u> Eisenchelatherapie</i>	15/589	2,55 %	309 [284; 335]
<u>transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist</u>			284–379
Beta-Thalassämie-Diagnose: ICD-10 D56.1 ⁽¹⁾ GKV-Routinedatenanalyse des InGef (2020) [60] ⁽²⁾ berechnet nach Clopper und Pearson, Berechnung basierend auf 69.411.087 Erwachsenen in Deutschland im Jahr 2020 [61]. ICD-10: <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10</i> ; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; KI: Konfidenzintervall			

Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Der GKV-Anteil wurde berechnet als prozentualer Anteil der GKV-Versicherten⁶ im Jahr 2022 sowie dem Bevölkerungsstand desselben Jahres nach Angaben von DESTATIS und GBE-Bund [68, 69]:

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

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 **248–331 erwachsenen Patient:innen⁷ 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 3-9 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 3-9: Anzahl der Patient:innen, 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 Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Nicht quantifizierbar.	248–331
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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 TDT-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

⁶ Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (2022: 73.675.956 Personen).

⁷ Anzahl Patient:innen in der Zielpopulation von Luspatercept in der GKV (284–379 × prozentualer Anteil GKV-Patient:innen (87,4 %) = 248–331).

Nutzenbewertung von Luspatercept als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) (Verfahrensnummer D-560 [58]). Die berechnete Spanne wurde im Beschluss des G-BA vom 21. Januar 2021 bestätigt und ein Zusatznutzen wurde für die gesamte Zielpopulation beschlossen [59]. Da sich zudem aus den in Modul 4 A 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 A detailliert dargestellt.

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Beschreibung der Erkrankung; therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Informationen zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs sind den Angaben aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Luspatercept (Verfahrensnummer D-560 [58]) 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 Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der Beta-Thalassämie wurde dem Dossier zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Luspatercept als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) (Verfahrensnummer D-560) entnommen. Eine detaillierte Beschreibung der herangezogenen Quellen und der Methodik kann dort bezogen werden. Die zugrundeliegende GKV-Routinedatenanalyse des InGef wurde für die Neubewertung von Luspatercept im Anwendungsgebiet der Beta-Thalassämie auf die Jahre 2019 und 2020 aktualisiert.

Die im Rahmen dieser Auswertung von Versichertendaten bestimmten Inzidenz- und Prävalenzrate wurde auf die Anzahl erwachsener Einwohner:innen in Deutschland im Jahr 2020 übertragen, um die Anzahl erwachsener Beta-Thalassämie-Patient:innen in der deutschen Gesamtbevölkerung für das Jahr 2020 zu berechnen. Für die Berechnung wurden folgende offizielle Statistiken des statistischen Bundesamtes (DESTATIS) herangezogen:

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

Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation

Die Angaben zur Herleitung der Zielpopulation wurden dem Dossier zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Luspatercept als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) (Verfahrensnummer D-560) entnommen. Eine detaillierte Beschreibung der herangezogenen Quellen und Methodik kann dort bezogen werden. Die zugrundeliegende GKV-Routinedatenanalyse des InGef wurde für die Neubewertung von Luspatercept im Anwendungsgebiet der Beta-Thalassämie auf die Jahre 2019 und 2020 aktualisiert.

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 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) (2022): Beta Thalassämie Leitlinie. [Zugriff: 20.04.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@guideline/html/index.html>.
2. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) (2023): S1-Leitlinie Thalassämien. [Zugriff: 12.03.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-017l_S1_Thalassaemien_2023-02_1.pdf.
3. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A (2021): 2021 Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 4rd Edition - Version 2.0. [Zugriff: 20.04.2023]. URL: <https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-4th-edition-2021-v2/>.
4. Taher A, Musallam K, Cappellini MD (2017): Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT). 2nd Edition. [Zugriff: 20.04.2023]. URL: <https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-clinical-management-of-non-transfusion-dependent-thalassaemias-updated-version/>.
5. Musallam KM, Cappellini MD, Viprakasit V, Kattamis A, Rivella S, Taher AT (2021): Revisiting the non-transfusion-dependent (NTDT) vs. transfusion-dependent (TDT) thalassaemia classification 10 years later. *Am J Hematol*; 96(2):E54-E6.
6. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD (2018): Thalassaemia. *Lancet* (London, England); 391(10116):155-67.
7. Ribeil JA, Arlet JB, Dussiot M, Moura IC, Courtois G, Hermine O (2013): Ineffective erythropoiesis in beta -thalassaemia. *ScientificWorldJournal*; 2013:394295.
8. Origa R (1993): Beta-Thalassaemia. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al.: *GeneReviews*((R)). Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
9. United Kingdom Thalassaemia Society (UKTS) (2016): Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK. [Zugriff: 20.04.2023]. URL: <https://ukts.org/3d-flip-book/standards/>.
10. Dussiot M, Maciel TT, Fricot A, Chartier C, Negre O, Veiga J, et al. (2014): An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in beta-thalassaemia. *Nat Med*; 20(4):398-407.
11. Suragani RN, Cadena SM, Cawley SM, Sako D, Mitchell D, Li R, et al. (2014): Transforming growth factor-beta superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nat Med*; 20(4):408-14.
12. World Health Organization (WHO) (2020): Health Topics Anaemia. [Zugriff: 24.10.2022]. URL: <http://www.who.int/topics/anaemia/en/>.
13. Shah FT, Sayani F, Trompeter S, Drasar E, Piga A (2019): Challenges of blood transfusions in beta-thalassaemia. *Blood Rev*; 37:100588.
14. Origa R (2017): beta-Thalassaemia. *Genet Med*; 19(6):609-19.

15. Kohne E (2011): Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*; 108(31-32):532-40.
16. Cappellini MD, Porter JB, Viprakasit V, Taher AT (2018): A paradigm shift on beta-thalassaemia treatment: How will we manage this old disease with new therapies? *Blood Rev*; 32(4):300-11.
17. Vichinsky E, Neumayr L, Trimble S, Giardina PJ, Cohen AR, Coates T, et al. (2014): Transfusion complications in thalassemia patients: a report from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Transfusion*; 54(4):972-81.
18. Thompson AA, Cunningham MJ, Singer ST, Neufeld EJ, Vichinsky E, Yamashita R, et al. (2011): Red cell alloimmunization in a diverse population of transfused patients with thalassaemia. *Br J Haematol*; 153(1):121-8.
19. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) (2022): S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien. Version: 025/029_V3. [Zugriff: 14.04.2023]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-029l_S2k_Diagnostik-Therapie-der-sekundaeren-Eisenueberladung-bei-Patienten-mit-angeborenen-Anaemien_2022-03_1.pdf.
20. Hattangadi SM, Wong P, Zhang L, Flygare J, Lodish HF (2011): From stem cell to red cell: regulation of erythropoiesis at multiple levels by multiple proteins, RNAs, and chromatin modifications. *Blood*; 118(24):6258-68.
21. Valent P, Büsche G, Theurl I, Uras IZ, Germing U, Stauder R, et al. (2018): Normal and pathological erythropoiesis in adults: from gene regulation to targeted treatment concepts. *Haematologica*; 103(10):1593-603.
22. Zivot A, Lipton JM, Narla A, Blanc L (2018): Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Molecular medicine (Cambridge, Mass)*; 24(1):11.
23. Taher AT, Musallam KM, Saliba AN, Graziadei G, Cappellini MD (2015): Hemoglobin level and morbidity in non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Cells Mol Dis*; 55(2):108-9.
24. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA (2013): Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica*; 98(6):833-44.
25. Sleiman J, Tarhini A, Bou-Fakhredin R, Saliba AN, Cappellini MD, Taher AT (2018): Non-Transfusion-Dependent Thalassemia: An Update on Complications and Management. *Int J Mol Sci*; 19(1)
26. Wanchaitanawong W, Tantiworawit A, Piriyaakuntorn P, Rattanathammethee T, Hantrakool S, Chai-Adisaksopha C, et al. (2021): The association between pre-transfusion hemoglobin levels and thalassemia complications. *Hematology*; 26(1):1-8.
27. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT (2021): Variations in hemoglobin level and morbidity burden in non-transfusion-dependent beta-thalassemia. *Ann Hematol*; 100(7):1903-5.
28. Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, Taher AT (2022): Morbidity-free survival and hemoglobin level in non-transfusion-dependent beta-thalassemia: a 10-year cohort study. *Ann Hematol*; 101(1):203-4.
29. Haidar R, Mhaidli H, Taher AT (2010): Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia intermedia. *Eur Spine J*; 19(6):871-8.
30. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. (2004): Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*; 89(10):1187-93.

31. 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>.
32. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, Georgiev P, Kuo KHM, Coates T, et al. (2020): A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. *N Engl J Med*; 382(13):1219-31.
33. Taher AT, Cappellini MD (2018): How I manage medical complications of beta-thalassemia in adults. *Blood*; 132(17):1781-91.
34. Thalassaemia International Federation (TIF) (2020): A Normal Life by Miriam Lauria. [Zugriff: 20.04.2023]. URL: <https://thalassaemia.org.cy/de/patients-stories/a-normal-life-by-miriam-lauria/>.
35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2023): Real stories from people living with thalassemia. [Zugriff: 20.04.2023]. URL: <https://www.cdc.gov/ncbddd/thalassemia/stories.html>.
36. 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.
37. Kunz JB, Kulozik AE (2020): Gene Therapy of the Hemoglobinopathies. *Hemasphere*; 4(5):e479.
38. European Medicines Agency (EMA) (2022): Public Statement. Zynteglo - Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. EMA/192892/2022. EMEA/H/C/003691. [Zugriff: 20.04.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-zynteglo-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf.
39. Bluebird bio GmbH (2021): Pressemitteilung: bluebird bio Provides Update on Severe Genetic Disease Programs and Business Operations. [Zugriff: 20.04.2023]. URL: <https://investor.bluebirdbio.com/news-releases/news-release-details/bluebird-bio-provides-update-severe-genetic-disease-programs-and#>.
40. 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.
41. 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.
42. Ameen R, Al-Shemmari S, Al-Humood S, Chowdhury RI, Al-Eyaadi O, Al-Bashir A (2003): RBC alloimmunization and autoimmunization among transfusion-dependent Arab thalassemia patients. *Transfusion*; 43(11):1604-10.
43. Tubman VN, Fung EB, Vogiatzi M, Thompson AA, Rogers ZR, Neufeld EJ, et al. (2015): Guidelines for the Standard Monitoring of Patients With Thalassemia: Report of the Thalassemia Longitudinal Cohort. *J Pediatr Hematol Oncol*; 37(3):e162-9.
44. Baer K, Cioffi G, Butler C (2013): A guide to living with thalassemia. [Zugriff: 25.10.2022]. URL: <http://www.cooleysanemia.org/updates/pdf/GuideToLivingWithThalassemia.pdf>.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Betibeglogene Autotemcel (Zynteglo™). [Zugriff: 01.04.2020]. URL:

- https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-506/2020-03-24_Wortprotokoll_CD34+_D-497.pdf.
46. Davis BA, O'Sullivan C, Jarritt PH, Porter JB (2004): Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood*; 104(1):263-9.
 47. 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>.
 48. Novartis Pharma GmbH (2006): EXJADE® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 19.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 49. Chiesi (1999): Ferriprox 500 mg/1000 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 09/2022 [Zugriff: 24.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 50. Sobota A, Yamashita R, Xu Y, Trachtenberg F, Kohlbry P, Kleinert DA, et al. (2011): Quality of life in thalassemia: a comparison of SF-36 results from the thalassemia longitudinal cohort to reported literature and the US norms. *Am J Hematol*; 86(1):92-5.
 51. Messina G, Colombo E, Cassinerio E, Ferri F, Curti R, Altamura C, et al. (2008): Psychosocial aspects and psychiatric disorders in young adult with thalassemia major. *Internal and Emergency Medicine*; 3(4):339-43.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. Stanworth SJ, New HV, Apelseth 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.
 56. 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.
 57. 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.
 58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (β-Thalassämie). [Zugriff: 12.12.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/574/#beschluesse>.

59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Luspatercept (β-Thalassämie). [Zugriff: 13.12.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4661/2021-01-21_AM-RL-XII_Luspatercept_D-560_BAnz.pdf.
60. Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) (2022): Studienbericht Epidemiologie und Charakteristika von Patienten mit Beta-Thalassämie in Deutschland.
61. 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>.
62. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ (2011): Optimal management of beta thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*; 152(5):512-23.
63. Cario H, Stahnke K, Kohne E (1999): Beta-Thalassämie in Deutschland. Ergebnisse der kooperativen Beta-Thalassämie-Studie. (beta-Thalassämie in Deutschland. Ergebnisse der kooperativen beta-Thalassämie-Studie.). *Klin Padiatr*; 211(6):431-7.
64. Cario H, Stahnke K, Sander S, Kohne E (2000): Epidemiological situation and treatment of patients with thalassaemia major in Germany: results of the German multicenter beta-thalassemia study. *Ann Hematol*; 79(1):7-12.
65. National Haemoglobinopathy Registry (NHR) (2022): Annual Report 2020/21. [Zugriff: 14.04.2023]. URL: https://nhr.mdsas.com/wp-content/uploads/2022/03/NHR_DataReport2021.pdf.
66. Kohne E, Kleihauer E (2010): Hemoglobinopathies: a longitudinal study over four decades. *Dtsch Arztebl Int*; 107(5):65-71.
67. Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) (2020): Studienbericht Epidemiologie und Charakteristika von Patienten mit Beta-Thalassämie in Deutschland.
68. 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>.
69. 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 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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 Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Kontinuierlich in Zyklen: Einmal alle drei Wochen	17,4	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell
Chelattherapie (Deferasirox) Filmtabletten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Kontinuierlich: Täglich	365	1
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Kontinuierlich: An fünf bis sieben Tagen pro Woche	260,7 – 365	1
Chelattherapie (Deferipron) Filmtabletten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Kontinuierlich: Täglich, aufgeteilt auf drei Einzelgaben	1.095	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer des zu bewertenden Arzneimittels Luspatercept (Reblozyl®) in Tabelle 3-10 basieren auf der Fachinformation von Reblozyl® [1].

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

Bei der Indikation Beta-Thalassämie handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer für Luspatercept angegeben ist und es sich bei der Behandlung mit Luspatercept um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Rahmen der vorläufigen Niederschrift zum Beratungsgespräch nach § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-339, hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie, festgelegt [2].

Gemäß G-BA stehen zur Behandlung der Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, bezogen auf den Zulassungsstatus grundsätzlich die Chelatbildner Deferasirox, Deferipron und Deferoxamin zur Verfügung [2]. Deferipron ist als Monotherapie zur Therapie der Eisenüberlast bei Patient:innen mit *Beta-Thalassaemia major* nur indiziert, wenn eine aktuelle Chelattherapie kontraindiziert oder ungeeignet ist und wird folglich nicht alleine abgebildet. Deferipron kann aber auch in Kombination mit einem anderen Chelatbildner angewendet werden, wenn eine Monotherapie mit einem Eisenchelator ineffektiv ist oder wenn die Verhinderung oder Behandlung lebensbedrohender Eisenüberlast (vor allem des Herzens) eine schnelle oder intensive Korrektur rechtfertigt [3]. In der pivotalen Studie BELIEVE hat ein wesentlicher Anteil der Beta-Thalassämie-Patient:innen Eisenchelatoren in Kombination erhalten. Aus diesen Gründen werden in den folgenden Abschnitten die Kosten einer Chelattherapie mit Deferasirox, die Kosten einer Chelattherapie mit Deferoxamin sowie der Kombinationstherapie aus Deferasirox mit Deferipron und Deferoxamin mit Deferipron, aufgeführt.

Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten

Wie vom G-BA dargelegt, richtet sich die Transfusionstherapie mit EK 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 Deferasirox, Deferoxamin und Deferipron in Tabelle 3-10 basieren auf den Fachinformationen von Deferasirox, Deferoxamin und Deferipron [3-5].

Deferasirox

Die Behandlung mit Deferasirox erfolgt einmal täglich. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer für Deferasirox angegeben wird und es sich bei der Behandlung mit Deferasirox um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Folglich ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage mit Deferasirox und somit 365 Behandlungen pro Patient:in pro Jahr.

Deferoxamin

Die Behandlung mit Deferoxamin erfolgt fünf bis sieben Mal pro Woche, verabreicht über einen Zeitraum von 8 – 12 Stunden oder über einen Zeitraum von 24 Stunden, um eine höhere Eisenelimination zu erreichen. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer für Deferoxamin angegeben wird und es sich bei der Behandlung mit Deferoxamin um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Folglich ergeben sich insgesamt 260,7 (= $365 \text{ Tage} / 7 \text{ Tage} \times 5 \text{ Behandlungen}$) bis 365 Behandlungen (= $365 \text{ Tage} / 7 \text{ Tage} \times 7 \text{ Behandlungen}$), wobei jede Behandlung mit Deferoxamin einen Tag in Anspruch nimmt. Dies resultiert in 260,7 bis 365 Behandlungstagen pro Jahr.

Deferipron

Die Behandlung mit Deferipron erfolgt täglich, aufgeteilt auf drei Einzelgaben. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer für Deferipron angegeben wird und es sich bei der Behandlung mit Deferipron um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Folglich ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage mit Deferipron und somit 1.095 Behandlungen pro Patient:in pro Jahr (= $365 \text{ Tage} \times 3 \text{ Behandlungen}$).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: 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 Anämie, die mit trans- fusionsabhängiger Beta- Thalassämie verbunden ist	Kontinuierlich in Zyklen: Einmal alle drei Wochen	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit trans- fusionsabhängiger Beta- Thalassämie verbunden ist	Patientenindividuell	Patientenindividuell
Chelattherapie (Deferasirox) Filmtabletten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit trans- fusionsabhängiger Beta- Thalassämie verbunden ist	Kontinuierlich: Täglich	365
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit trans- fusionsabhängiger Beta- Thalassämie verbunden ist	Kontinuierlich: An fünf bis sieben Tagen pro Woche	260,7 – 365
Chelattherapie (Deferipron) Filmtabletten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit trans- fusionsabhängiger Beta- Thalassämie verbunden ist	Kontinuierlich: Täglich, aufgeteilt auf drei Einzelgaben	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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 Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	17,4	1. Therapiejahr	
			<u>1. Zyklus:</u> 77,00 mg ⁽¹⁾ (≙ 1 DSF à 75 mg + 1 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>Ab 3. Zyklus:</u> 61,60 mg – 96,25 mg ⁽¹⁾ (≙ 1 DSF à 75 mg – 1 DSF à 75 mg + 1 DSF à 25 mg)	1.087,24 mg – 1.636,25 mg (≙ 17,4 DSF à 75 mg + 1 DSF à 25 mg – 17,4 DSF à 75 mg + 17,4 DSF à 25 mg)
			Folgetherapiejahre	
			61,60 mg – 96,25 mg ⁽¹⁾ (≙ 1 DSF à 75 mg – 1 DSF à 75 mg + 1 DSF à 25 mg)	1.071,84 mg – 1.674,75 mg (≙ 17,4 DSF à 75 mg – 17,4 DSF à 75 mg + 17,4 DSF à 25 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bedarfsgerechte Transfusions-therapie mit Erythrozyten-konzentraten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusions-abhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Patienten-individuell	Patientenindividuell	Patientenindividuell
Chelattherapie (Deferasirox) Filmtabletten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusions-abhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	365	1. Therapiejahr	
			<u>Monat 1-3:</u> 1.078,00 mg – 1.617,00 mg ⁽²⁾ (≙ 6 FTA à 180 mg – 9 FTA à 180 mg)	196.627,20 mg – 737.352,00 mg (≙ 1.003,2 FTA à 180 mg + 182,4 FTA à 90 mg – 4.104 FTA à 180 mg)
			<u>Monat 4-6:</u> 539,00 mg – 2.156,00 mg ⁽²⁾ (≙ 3 FTA à 180 mg – 12 FTA à 180 mg)	
			Folgetherapiejahre	
			269,50 mg – 2.156,00 mg ⁽²⁾ (≙ 1 FTA à 180 mg + 1 FTA à 90 mg – 12 FTA à 180 mg)	98.367,50 mg – 786.940,00 mg (≙ 365 FTA à 180 mg + 365 FTA à 90 mg – 4.380 FTA à 180 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche		
		260,7	2.156,00 mg – 6.468,00 mg ⁽³⁾ (\cong 1 DSF à 2 g + 1 DSF à 0,5 g – 3 DSF à 2 g + 1 DSF à 0,5 g)	562.069,20 mg – 1.686.207,60 mg (\cong 260,7 DSF à 2 g + 260,7 DSF à 0,5 g – 782,1 DSF à 2 g + 260,7 DSF à 0,5 g)
		Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche		
		365	1.540,00 mg – 4.620,00 mg ⁽³⁾ (\cong 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 (\cong 365 DSF à 2 g – 730 DSF à 2 g + 730 DSF à 0,5 g)
Chelattherapie (Deferipron) Filmtabletten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	365	1.925,00 mg – 2.566,67 mg ^(4;5) (\cong 4 FTA à 500 mg – 5 FTA à 500 mg)	2.107.875,00 mg – 2.810.500,00 mg (\cong 4.380 FTA à 500 mg – 5.475 FTA à 500 mg)
<p>⁽¹⁾ Basierend auf den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Luspatercept 0,8 – 1,25 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 Deferasirox 3,5 – 28 mg/kg Körpergewicht, wobei Deferasirox einmal täglich gegeben werden sollte. Diesem Umstand wurde in Form einer Spanne Rechnung getragen.</p> <p>⁽³⁾ 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>⁽⁴⁾ Basierend auf den Angaben in der Fachinformation wird Deferipron normalerweise in einer Dosierung von 25 mg/kg Körpergewicht dreimal täglich gegeben, wobei eine tägliche Gesamtdosis von mehr als 100 mg/kg Körpergewicht nicht empfohlen wird. Diesem Umstand wurde in Form einer Spanne Rechnung getragen. Die Dosierung pro kg Körpergewicht sollte auf eine halbe Tablette genau berechnet werden.</p> <p>⁽⁵⁾ Die Berechnung erfolgt mit dem ungerundeten Milligrammwert, im Dossier wird dieser auf zwei Stellen gerundet dargestellt</p> <p>DSF: Durchstechflasche; FTA: Filmtablette</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 3-12, 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, 3-5]. Der Jahresverbrauch pro Patient:in wird in Milligramm und Anzahl an Durchstechflaschen (DSF) beziehungsweise Filmtabletten (FTA) 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 3 Wochen [1].

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

Die Dosierung von Luspatercept erfolgt patientenindividuell anhand des Körpergewichts. Gemäß dem Vorgehen des G-BA wird hierzu ein Unisex-Standardpatient basierend auf den aktuell verfügbaren Daten des Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung berücksichtigt. Demnach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen 77 kg [6]. Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, weisen jedoch ein geringeres Körpergewicht auf als der vom G-BA angenommene Standardpatient. Der Durchschnittspatient aus der pivotalen Zulassungsstudie BELIEVE wies ein Körpergewicht von 58 kg auf, wohingegen der Standardpatient gemäß Vorgehen des G-BA mit 77 kg angesetzt wird. Resultierend aus dieser Überschätzung des Körpergewichts, sind sowohl der dargestellte Verbrauch von Luspatercept pro Patient:in als auch die Arzneimittelkosten für Luspatercept pro Patient:in als überschätzt anzusehen.

Bei Patient:innen, die nach ≥ 2 aufeinanderfolgenden Dosen (6 Wochen) der Anfangsdosis 1,0 mg/kg kein Ansprechen erreichen, wobei Ansprechen als Reduktion der EK-Transfusionslast um mindestens ein Drittel definiert ist, ist die Dosis auf 1,25 mg/kg zu erhöhen. Die Dosis darf nicht über die maximale Dosis von 1,25 mg/kg KG einmal alle drei Wochen hinaus erhöht werden.

Im Falle eines Hb-Anstiegs > 2 g/dl innerhalb von drei Wochen ohne Transfusionen gegenüber dem Hb-Wert nach der letzten Dosis, ist die Luspatercept-Dosis um eine Dosisstufe zu reduzieren. Ist der Hb-Wert ohne Transfusionen für mindestens drei Wochen $\geq 11,5$ g/dl, sollte mit der nächsten Dosis gewartet werden bis der Hb-Wert $\leq 11,0$ g/dl ist. Kommt es gleichzeitig zu einem schnellen Anstieg des Hb-Werts gegenüber dem Hb-Wert nach der letzten Dosis (> 2 g/dl innerhalb von drei Wochen ohne Transfusion), ist nach der Dosisverzögerung eine Dosisreduktion um eine Stufe zu erwägen. Die Dosis darf nicht unter 0,8 mg/kg 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 3 Wochen angezeigt [1]. 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. Ab dem zweiten Behandlungszyklus wird die minimale Dosis von 0,8 mg/kg KG erreicht. Nach einer möglichen Dosisreduktion werden in der unteren Dosierungsspanne 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. Erst ab dem dritten Behandlungszyklus wird auch die maximale Dosis von 1,25 mg/kg KG erreicht. Während in der unteren Dosierungsspanne weiterhin durchschnittlich 61,60 mg (= 0,8 mg/kg KG × 77 kg) verabreicht werden, werden in der oberen Dosierungsspanne nach einer möglichen Dosiserhöhung 96,25 mg (= 1,25 mg/kg KG × 77 kg) Luspatercept pro Patient:in verabreicht. Entsprechend werden in der unteren Dosierungsspanne eine Durchstechflasche Luspatercept à 75 mg und in der oberen Dosierungsspanne eine Durchstechflasche Luspatercept à 75 mg und eine Durchstechflasche Luspatercept à 25 mg benötigt.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch im ersten Therapiejahr 1.087,24 mg (= 1 Gabe × 77,00 mg + 16,4 Gaben × 61,60 mg) bis zu 1.636,25 mg (= 2 Gaben × 77,00 mg + 15,4 Gaben × 96,25 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 17,4 Durchstechflaschen à 75 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 25 mg [= 17,4 Gaben × (1 Durchstechflasche à 75 mg + 1 Durchstechflasche à 25 mg)].

Folgetherapiejahre

In den Folgetherapiejahren sind die minimale Dosis in Höhe von 0,8 mg/kg KG und die maximale Dosis in Höhe von 1,25 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 96,25 mg (= 1,25 mg/kg KG × 77 kg) Luspatercept pro Patient:in pro Zyklus verabreicht. Das 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 je Gabe.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch in den Folgetherapiejahren 1.071,84 mg (= 17,4 Gaben × 61,60 mg) bis zu 1.674,75 mg (= 17,4 Gaben × 96,25 mg) Luspatercept pro

Patient:in. Dies entspricht 17,4 Durchstechflaschen à 75 mg (= 17,4 Gaben × 1 Durchstechflasche à 75 mg) bis zu 17,4 Durchstechflaschen à 75 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 25 mg [= 17,4 Gaben × (1 Durchstechflasche à 75 mg + 1 Durchstechflasche à 25 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 EK nach dem individuellen Bedarf der Patient:innen. Daher sind konkrete Angaben zum Verbrauch pro Patient:in pro Jahr nicht möglich.

Chelattherapie

Deferasirox

Die empfohlene Anfangsdosis von Deferasirox ist 14 mg/kg KG, verabreicht einmal täglich. Eine initiale Tagesdosis von 21 mg/kg KG kann bei Patient:innen in Erwägung gezogen werden, bei denen eine Reduktion erhöhter Eisenspiegel im Körper erforderlich ist und die außerdem mehr als 14 ml/kg/Monat EK (etwa > 4 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen) erhalten.

Basierend auf den Angaben in der Fachinformation beträgt die minimale Dosis 3,5 mg/kg KG und die maximale Dosis 28 mg/kg KG. Es wird empfohlen, das Serumferritin einmal monatlich zu bestimmen und die Deferasirox-Dosis, sofern erforderlich, alle 3 – 6 Monate entsprechend dem Trend des Serumferritins anzupassen. Dosisanpassungen können in Schritten von 3,5 – 7 mg/kg vorgenommen werden und sind an dem individuellen Ansprechen der Patient:in und dem therapeutischen Ziel (Aufrechterhaltung oder Reduktion des Eisenspiegels) auszurichten [4].

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

1. Therapiejahr

Gemäß Fachinformation liegt die empfohlene Anfangsdosis von Deferasirox bei 14 mg/kg oder 21 mg/kg KG, die alternative Initialdosis von 7 mg/kg KG ist nur bei Patient:innen zulässig, die weniger als 7 ml/kg/Monat von EK erhalten. Laut Leitlinie für Beta-Thalassämie sind EK-Transfusionen 12 – 15 ml/kg KG alle drei bis vier Wochen empfohlen, somit wird die Initialdosis von 7 mg/kg KG nicht beachtet [7]. Eine Dosisanpassung ist maximal alle 3 Monate angezeigt. Im ersten Therapiejahr ergibt sich gemäß Fachinformation in Monat 1 bis 3 der Gabe folglich ein durchschnittlicher Verbrauch von 1.078,00 mg (= 14 mg/kg KG × 77 kg) in der unteren Dosierungsspanne und 1.617,00 mg (= 21 mg/kg KG × 77 kg) Deferasirox in der

oberen Dosierungsspanne. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von sechs Filmtabletten Deferasirox à 180 mg in der unteren Dosierungsspanne und neun Filmtabletten Deferasirox à 180 mg in der oberen Dosierungsspanne. In Monat 4 bis 6 werden in der unteren Dosierungsspanne nach einer möglichen Dosisreduktion um die maximale Dosisstufe (7 mg/kg KG) durchschnittlich 539,00 mg ($= 7 \text{ mg/kg KG} \times 77 \text{ kg}$) und in der oberen Dosierungsspanne nach einer möglichen Dosiserhöhung um die maximale Dosisstufe (7 mg/kg KG) durchschnittlich 2.156,00 mg ($= 28 \text{ mg/kg KG} \times 77 \text{ kg}$) Deferasirox verabreicht. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von drei Filmtabletten Deferasirox à 180 mg in der unteren Dosierungsspanne und 12 Filmtabletten Deferasirox à 180 mg in der oberen Dosierungsspanne. Erst ab Monat 7 wird auch die minimale Dosis von 3,5 mg/kg KG erreicht. In der unteren Dosierungsspanne werden nach einer möglichen weiteren Dosisreduktion um eine minimale Dosisstufe (3,5 mg/kg KG) durchschnittlich 269,50 mg ($= 3,5 \text{ mg/kg KG} \times 77 \text{ kg}$) und in der oberen Dosierungsspanne weiterhin durchschnittlich 2.156,00 mg ($= 28 \text{ mg/kg KG} \times 77 \text{ kg}$) Deferasirox pro Patient:in verabreicht. Entsprechend werden in der unteren Dosierungsspanne eine Filmtablette Deferasirox à 180 mg und eine Filmtablette Deferasirox à 90 mg und in der oberen Dosierungsspanne weiterhin 12 Filmtabletten Deferasirox à 180 mg benötigt.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch im ersten Therapiejahr 196.627,20 mg ($= 91,2 \text{ Gaben} \times 1.078,00 \text{ mg} + 91,2 \text{ Gaben} \times 539,00 \text{ mg} + 182,4 \text{ Gaben} \times 269,50 \text{ mg}$) bis zu 737.352,00 mg ($= 91,2 \text{ Gaben} \times 1.617,00 \text{ mg} + 273,6 \text{ Gaben} \times 2.156,00 \text{ mg}$) Deferasirox pro Patient:in.⁸ Dies entspricht 1.003,2 Filmtabletten à 180 mg und 182,4 Filmtabletten à 90 mg [$= 91,2 \text{ Gaben} \times 6 \text{ Filmtabletten} \text{ à } 180 \text{ mg} + 91,2 \text{ Gaben} \times 3 \text{ Filmtabletten} \text{ à } 180 \text{ mg} + 182,4 \text{ Gaben} \times (1 \text{ Filmtablette} \text{ à } 180 \text{ mg} + 1 \text{ Filmtablette} \text{ à } 90 \text{ mg})$] bis zu 4.104 Filmtabletten à 180 mg ($= 91,2 \text{ Gaben} \times 9 \text{ Filmtabletten} \text{ à } 180 \text{ mg} + 273,6 \text{ Gaben} \times 12 \text{ Filmtabletten} \text{ à } 180 \text{ mg}$).

Folgetherapiejahre

In den Folgetherapiejahren sind die minimale Dosis in Höhe von 3,5 mg/kg KG und die maximale Dosis in Höhe von 28 mg/kg KG über alle 365 Behandlungstage als Dosierungsspanne anzusetzen. Folglich werden in der unteren Dosierungsspanne durchschnittlich 269,50 mg ($= 3,5 \text{ mg/kg KG} \times 77 \text{ kg}$) und in der oberen Dosierungsspanne durchschnittlich 2.156,00 mg ($= 28 \text{ mg/kg KG} \times 77 \text{ kg}$) Deferasirox pro Patient:in pro Tag verabreicht. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von einer Filmtablette Deferasirox à 180 mg und einer Filmtablette Deferasirox à 90 mg bis zu 12 Filmtabletten Deferasirox à 180 mg je Gabe.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch in den Folgetherapiejahren 98.367,50 mg ($= 365 \text{ Gaben} \times 269,50 \text{ mg}$) bis zu 786.940,00 mg ($= 365 \text{ Gaben} \times 2.156,00 \text{ mg}$) Deferasirox pro Patient:in. Dies entspricht 365 Filmtabletten à 180 mg und 365 Filmtabletten à 90 mg

⁸ Analog zur Darstellung der Therapiekosten in den Tragenden Gründen zum G-BA-Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren 2021-09-01-D-721 werden für einen Behandlungszeitraum von drei Monaten 91,2 Behandlungstage angesetzt. Folglich werden für einen Behandlungszeitraum von 6 Monaten 182,4 Behandlungstage ($= 91,2 \text{ Behandlungstage} \times 2$) und für einen Behandlungszeitraum von 9 Monaten 273,6 Behandlungstage ($= 91,2 \text{ Behandlungstage} \times 3$) angesetzt.

[= 365 Gaben × (1 Filmtablette à 180 mg + 1 Filmtablette à 90 mg)] bis zu 4.380 Filmtabletten à 180 mg (= 365 Gaben × 12 Filmtabletten à 180 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.

Deferoxamin

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

Die Dosierung von Deferoxamin erfolgt patientenindividuell anhand des Körpergewichts. Gemäß dem Vorgehen des G-BA wird hierzu der Unisex-Standardpatient mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg angesetzt [5, 6].

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)].

Deferipron

Deferipron wird normalerweise in einer Dosierung von 25 mg/kg KG dreimal täglich gegeben, wobei eine tägliche Gesamtdosis von mehr als 100 mg/kg KG nicht empfohlen wird. Die Dosierung pro kg KG sollte auf eine halbe Tablette genau berechnet werden [3].

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

Gemäß Fachinformation ergibt sich folglich ein durchschnittlicher Verbrauch von 1.925,00 mg (= 25 mg/kg KG × 77 kg) bis zu 2.566,67 mg⁽⁹⁾ (= 100 mg/kg KG / 3 Gaben × 77 kg) Deferipron pro Gabe pro Patient:in. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von vier bis zu 5 Filmtabletten Deferipron à 500 mg je Gabe.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch 2.107.875,00 mg (= 1.095 Gaben × 1.925,00 mg) bis zu 2.810.500,00 mg (= 1.095 Gaben × 2.566,67 mg⁽⁹⁾) Deferipron pro Patient:in. Dies entspricht 4.380 Filmtabletten (= 1.095 Gaben × 4 Filmtabletten à 500 mg) bis zu 5.475 Filmtabletten (= 1.095 Gaben × 5 Filmtabletten à 500 mg) Deferipron à 500 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

⁹ Die Berechnung erfolgt mit dem ungerundeten Milligrammwert, im Dossier wird dieser auf zwei Stellen gerundet dargestellt

Tabelle 3-13: 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
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>		
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⁾]
	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⁾]
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Patientenindividuell	Patientenindividuell
Chelattherapie (Deferasirox) Filmtabletten	DEFERASIROX beta 180 mg Filmtabletten 90 St 180 mg PZN: 12740535 AVP: 59,33 €	55,05 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 2,28 € ⁽²⁾]
	DEFERASIROX Accord 90 mg Filmtabletten 90 St 90 mg PZN: 15883324 AVP: 41,61 €	38,17 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 1,44 € ⁽²⁾]
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⁾]
Chelattherapie (Deferipron) Filmtabletten	DEFERIPRON Lipomed 500 mg Filmtabletten 100 St 500 mg PZN: 15196351 AVP: 211,61 €	184,25 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 9,51 € ⁽²⁾ ; 15,85 € ⁽⁴⁾]

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
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 (4) Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; AVP: Apothekenverkaufspreis		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-13 aufgeführten Präparate wurden der Lauer-Taxe zum 01.04.2023 entnommen. Tabelle 3-13 bildet die Apothekenverkaufspreise (AVP) (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ab. Sofern zutreffend, wurden folgende Abschläge von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Temporärer Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (6 % für patentfreie, nicht 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 festbetragsregelte 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 zuge-

lassen 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 3-13 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) [8]. 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 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 [8]. 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 EK fallen patientenindividuell an und sind mit Hilfe von Tabelle 3-13 nicht sinnvoll darstellbar.

Chelattherapie

Deferasirox beta 180 mg Filmlinientabletten (PZN: 12740535)

Der ApU beträgt 38,00 € für eine Packung mit 90 Filmlinientabletten à 180 mg. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 59,33 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) [8]. 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 2,28 €) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Produkte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 55,05 € (= 59,33 € - 2,00 € - 2,28 €).

Deferasirox Accord 90 mg Filmtabletten (PZN: 15883324)

Der ApU beträgt 23,99 € für eine Packung mit 90 Filmtabletten à 90 mg. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 41,61 € auf Basis der AMPreisV [8]. 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 1,44 €) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentfreie, nicht festbetragsregelte Produkte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 38,17 € (= 41,61 € - 2,00 € - 1,44 €).

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 [5]. 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 [5]. 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 €).

Deferipron Lipomed 500 mg Filmtabletten (PZN: 15196351)

Der ApU beträgt 158,45 € für eine Packung mit 100 Filmtabletten à 500 mg. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 211,61 € auf Basis der AMPreisV [8]. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V in Höhe von derzeit 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel, des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 6 % (\cong 9,51 €) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentfreie, nicht festbetragsregelte Produkte und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 10 % (\cong 15,85 €) ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 184,25 € (= 211,61 € - 2,00 € - 9,51 € - 15,85 €).

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

In diesem Abschnitt werden in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten pro Patient:in für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-12 und den jeweiligen Kosten aus Tabelle 3-13 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 Packungen¹⁰. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresverbrauch dividiert durch die Anzahl an Einheiten (Durchstechflaschen bzw. Filmtabletten) pro Packung. Bei dieser Kalkulation wurden jeweils die Packungen und Packungsgrößenkombinationen verwendet, welche den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisieren.

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

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ⁽¹⁾	Jahresverbrauch pro Patient ⁽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: 17,4 DSF (17,4 Packungen) <u>Folgetherapiejahre:</u> Untere Spanne: 17,4 DSF (17,4 Packungen) Obere Spanne: 17,4 DSF (17,4 Packungen)	62.445,82 € 62.445,82 € 62.445,82 €
	REBLOZYL 25 mg Pulver z.Herst.e.Injekt.- Lsg.Dsfl. 1 St 25 mg PZN: 16166990	1.228,15 €	<u>1. Therapiejahr:</u> Untere Spanne: 1 DSF (1 Packung)	1.228,15 €

¹⁰ 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.

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ⁽¹⁾	Jahresverbrauch pro Patient ⁽²⁾	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ⁽³⁾
	AVP: 1.357,97 €		Obere Spanne: 17,4 DSF (17,4 Packungen) <u>Folgetherapiejahre:</u> Untere Spanne: - Obere Spanne: 17,4 DSF (17,4 Packungen)	21.369,81 € - 21.369,81 €
<i>Spanne Luspatercept 1. Therapiejahr:</i>				63.673,97 € – 83.815,63 €
<i>Spanne Luspatercept Folgetherapiejahre:</i>				62.445,82 € – 83.815,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Patientenindividuell	Patientenindividuell	Patientenindividuell	Patientenindividuell
Chelattherapie (Deferasirox) Filmtabletten	DEFERASIROX beta 180 mg Filmtabletten 90 St 180 mg PZN: 12740535 AVP: 59,33 €	55,05 €	<u>1. Therapiejahr:</u> Untere Spanne: 1.003,2 FTA (11,15 Packungen) Obere Spanne: 4.104 FTA (45,60 Packungen) <u>Folgetherapiejahre:</u> Untere Spanne: 365 FTA (4,06 Packungen) Obere Spanne: 4.380 FTA (48,67 Packungen)	613,62 € 2.510,28 € 223,26 € 2.679,10 €
	DEFERASIROX Accord 90 mg Filmtabletten 90 St 90 mg PZN: 15883324 AVP: 41,61 €	38,17 €	<u>1. Therapiejahr:</u> Untere Spanne: 182,4 FTA (2,03 Packungen) Obere Spanne: - <u>Folgetherapiejahre:</u> Untere Spanne: 365 FTA (4,06 Packungen)	77,36 € - 154,80 €

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

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ⁽¹⁾	Jahresverbrauch pro Patient ⁽²⁾	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ⁽³⁾	
			Obere Spanne: -	-	
	<i>Spanne Deferasirox 1. Therapiejahr:</i>			690,98 € – 2.510,28 €	
	<i>Spanne Deferasirox Folgetherapiejahre:</i>			378,06 € – 2.679,10 €	
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	DEFEROXAMINMESI LAT 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)	14.583,82 € 43.751,46 €	
			<u>Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche:</u> Untere Spanne: 365 DSF (36,5 Packungen) Obere Spanne: 730 DSF (73 Packungen)	20.418,47 € 40.836,93 €	
	DEFEROXAMINMESI LAT 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)	3.827,86 € 3.827,86 €	
			<u>Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche:</u> Untere Spanne: - Obere Spanne: 730 DSF (73 Packungen)	- 10.718,59 €	
	<i>Spanne Deferoxamin bei Gabe an 5 Tagen pro Woche:</i>				18.411,68 € – 47.579,32 €
	<i>Spanne Deferoxamin bei Gabe an 7 Tagen pro Woche:</i>				20.418,47 € – 51.555,52 €

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

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ⁽¹⁾	Jahresverbrauch pro Patient ⁽²⁾	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ⁽³⁾
<i>Deferipron in Kombination mit Deferasirox oder Deferoxamin</i>				
Chelattherapie (Deferipron) Filmtabletten	DEFERIPRON Lipomed 500 mg Filmtabletten 100 St 500 mg PZN: 15196351 AVP: 211,61 €	184,25 €	4.380 FTA – 5.475 FTA (43,8 Packungen – 54,75 Packungen)	8.070,15 € – 10.087,69 €
<i>Spanne Deferipron + Deferasirox 1. Therapiejahr:</i>				8.761,13 € – 12.597,97 €
<i>Spanne Deferipron + Deferasirox Folgetherapiejahre:</i>				8.448,21 € – 12.766,79 €
<i>Spanne Deferipron + Deferoxamin bei Gabe an 5 Tagen pro Woche:</i>				26.481,83 € – 57.667,01 €
<i>Spanne Deferipron + Deferoxamin bei Gabe an 7 Tagen pro Woche:</i>				28.488,62 € – 61.643,21 €
⁽¹⁾ Vgl. Tabelle 3-13 ⁽²⁾ Vgl. Tabelle 3-12 ⁽³⁾ Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen PZN: Pharmazentralnummer; AVP: Apothekenverkaufspreis; DSF: Durchstechflasche, FTA: Filmtablette				

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 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: 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 Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Nicht zutreffend	-	-
Chelattherapie (Deferasirox) Filmtabletten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Bereitstellung einer Infusionspumpe	Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche	
			1	260,7
			Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche	
1	365			
Chelattherapie (Deferipron) Filmtabletten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß der G-BA-Modulvorlage sind lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie Kosten für Routineuntersuchungen

(z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Laut der Fachinformation zu Luspatercept (Reblozyl®) muss vor jeder Luspatercept-Verabreichung der Hämoglobinspiegel der Patient:innen 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

Deferasirox

Gemäß der Fachinformation zu Deferasirox sollten der Serumkreatininspiegel, die Kreatinin-Clearance (bestimmt mittels der Cockcroft-Gault- oder der MDRD-Formel bei Erwachsenen) und/oder der Plasma-Cystatin-C-Spiegel vor Therapiebeginn, während des ersten Monats nach Beginn oder nach einer Änderung der Therapie mit Deferasirox wöchentlich und danach monatlich überprüft werden. Außerdem ist laut Fachinformation eine monatliche Überprüfung des Serumferritin Spiegels empfohlen um eine Überchelierung zu verhindern. Da es sich bei diesen Untersuchungen jedoch um Routineuntersuchungen handelt, stellen die Untersuchungen gemäß der G-BA-Modulvorlage keine zusätzlichen GKV-Leistungen dar [4].

Deferoxamin

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

Deferipron

Gemäß der Fachinformation zu Deferipron sollte die absolute Neutrophilenzahl (ANZ) der Patient:innen im ersten Jahr der Behandlung wöchentlich kontrolliert werden. Bei Patient:innen, deren Behandlung mit Deferipron im ersten Jahr nicht aufgrund eines Rückgangs der ANZ unterbrochen wurde, kann die Häufigkeit der ANZ-Kontrolle nach einjähriger Deferipron-Behandlung den Abständen der Bluttransfusionen angepasst werden (alle 2 –

4 Wochen) [3]. Da es sich bei dieser Untersuchung jedoch um eine Routineuntersuchung handelt, stellt diese gemäß der G-BA-Modulvorlage keine zusätzliche GKV-Leistung dar.

Weitere Leistungen, die aus den Fachinformationen zu Reblozyl[®], Deferasirox, Deferoxamin und Deferipron hervorgehen, bleiben an dieser Stelle unberücksichtigt, da es sich lediglich um Empfehlungen und nicht um zwingend durchzuführende Leistungen handelt [1, 3-5].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-16: 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 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Von der Leistungspflicht der GKV umfasste Hilfsmittel sind im Hilfsmittelverzeichnis nach § 139 SGB V aufgeführt [9]. Dabei sind zum einen Pumpen zur Infusions-/Arzneimitteltherapie, mechanisch, hydraulisch, pneumatisch, chemisch zur einmaligen Verwendung unter Produktart 03.29.07.0 gelistet [9]. Zum anderen sind Pumpen zur Infusions-/Arzneimitteltherapie, elektromotorisch, netzunabhängig unter Produktart 03.29.09.0 gelistet.

Beispielhaft ist in Tabelle 3-16 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 [10]. 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 ausgebaut [11].

Weitere Leistungen, die aus den Fachinformationen zu Reblozyl[®], Deferasirox, Deferoxamin und Deferipron hervorgehen, bleiben an dieser Stelle unberücksichtigt, da es sich lediglich um Empfehlungen und nicht um zwingend durchzuführende Leistungen handelt [1, 3-5].

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Luspatercept (Reblozyl®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Nicht zutreffend	-
Chelattherapie (Deferasirox) Filmtabletten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Bereitstellung einer Infusionspumpe	Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche
			45.421,76 €
			Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche
63.593,95 €			
Chelattherapie (Deferipron) Filmtabletten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-

Sonstige GKV-Leistungen

Die Angabe der Kosten sonstiger GKV-Leistungen basiert auf der aktuellen Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Luspatercept sowie den Fachinformationen zu Deferasirox, Deferoxamin und Deferipron im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie [1, 3-5]. 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 [12]. 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

Bei der Gabe von Deferasirox und Deferipron fallen keine sonstigen GKV-Leistungen an.

Deferoxamin

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 3-18: 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 3-19: 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:in pro Jahr	Kosten pro Patient:in 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 (Deferasirox) Filmtabletten	-	-	-	-	-
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:in pro Jahr	Kosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
Chelattherapie (Deferipron) Filmtabletten	-	-	-	-	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-20: 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 Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	1. Therapiejahr			
		63.673,97 € – 83.815,63 €	-	1.740,00 €	65.413,97 € – 85.555,63 €
		Folgetherapiejahre			
		62.445,82 € – 83.815,63 €	-	1.740,00 €	64.185,82 € – 85.555,63 €

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bedarfsgerechte Transfusions-therapie mit Erythrozyten-konzentraten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusions-abhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Patienten-individuell	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Patienten-individuell
Chelattherapie (Deferasirox) Filmtabletten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusions-abhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	1. Therapiejahr			
		690,98 € – 2.510,28 €	-	-	690,98 € – 2.510,28 €
		Folgetherapiejahre			
		378,06 € – 2.679,10 €	-	-	378,06 € – 2.679,10 €
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusions-abhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche			
		18.411,68 € – 47.579,32 €	45.421,76 €	14.077,80 €	77.911,24 € – 107.078,88 €
		Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche			
		20.418,47 € – 51.555,52 €	63.593,95 €	19.710,00 €	103.722,42 € – 134.859,47 €
<i>Deferipron in Kombination mit Deferasirox oder Deferoxamin</i>					
Chelattherapie (Deferipron) Filmtabletten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusions-abhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	8.070,15 € – 10.087,69 €	-	-	8.070,15 € – 10.087,69 €
<i>Summe Deferipron + Deferasirox:</i>		1. Therapiejahr			
		8.761,13 € – 12.597,97 €	-	-	8.761,13 € – 12.597,97 €
		Folgetherapiejahre			
		8.448,21 € – 12.766,79 €	-	-	8.448,21 € – 12.766,79 €
<i>Summe Deferipron + Deferoxamin:</i>		Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche			
		26.481,83 € – 57.667,01 €	45.421,76 €	14.077,80 €	85.981,39 € – 117.166,57 €
		Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche			
		28.488,62 € – 61.643,21 €	63.593,95 €	19.710,00 €	111.792,57 € – 144.947,16 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungskontext

Luspatercept ist in Teilanwendungsgebiet A indiziert zur Anwendung bei erwachsenen Patient:innen mit Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist. Die in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Patientenzahlen schließen alle Patient:innen ein, die für eine Behandlung mit Luspatercept in Frage kommen. Der Anteil von Luspatercept an den künftigen Verordnungen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist abhängig von verschiedenen Faktoren, wie beispielsweise der Verträglichkeit und 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.

Kontraindikationen

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

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

Von einem gehäuftem Auftreten von Unverträglichkeiten gegenüber dem Wirkstoff ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht auszugehen, sodass durch diese Kontraindikation keine relevante Einschränkung der Anwendungshäufigkeit zu erwarten ist. Herde extramedullärer Hämatopoese (EMH-Herde) wurden in der pivotalen Studie BELIEVE sowie der Langzeit-Beobachtungsstudie bei 3,2 % (10/315) der mit Luspatercept behandelten TDT-Patient:innen festgestellt. Der Versorgungsanteil ist folglich eher geringer als die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-Versicherten Patient:innen in der Zielpopulation.

Therapieabbrüche

Aus dem deutschen Versorgungskontext stehen keine Daten zur Verfügung, welche eine Abschätzung der Therapieabbrüche ermöglichen. In der pivotalen Studie BELIEVE waren Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse während der Behandlung mit Luspatercept selten (vgl. Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.6). Während des primären Analysezeitraums der Studie BELIEVE brachen etwa 4 % der Patient:innen die Luspatercept-Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses vorzeitig ab; im Placebo-Arm lag die Abbruchrate im gleichen Zeitraum bei 0,9 %.

Ähnliche Ergebnisse zur Therapieabbruchrate konnten auch in MEDALIST, der pivotalen Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Luspatercept bei Patient:innen mit myelodysplastischen Syndromen, beobachtet werden. In dieser Studie brachen etwa 8 % der Patient:innen unter Luspatercept und 5 % 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, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, zur Verfügung. TDT-Patient:innen steht neben einer supportiven Chelattherapie lediglich die regelmäßige Therapie mit EK-Transfusionen zur Verfügung [7, 13]. Aufgrund der in Abschnitt 3.2.2 beschriebenen Limitationen stellt die Chelat- und Transfusionstherapie nur eine unzureichende therapeutische Maßnahme für Patient:innen mit TDT dar [13]. Die Verabreichung von Luspatercept erfolgt als subkutane Injektion alle drei Wochen. Im Vergleich zur Transfusionstherapie ist die Verabreichung von Luspatercept mit einer wesentlich geringeren Belastung für die Patient:innen verbunden (vgl. Abschnitt 3.2.2).

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

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

Luspatercept wird als subkutane Injektion in einem Abstand von drei Wochen appliziert. Besondere technische oder organisatorische Voraussetzungen für die Injektion bestehen nicht, sodass Luspatercept sowohl im ambulanten als auch im stationären Setting verabreicht werden

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

Fazit

Luspatercept ist in Teilanwendungsgebiet A indiziert zur Anwendung bei erwachsenen Patient:innen mit Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist. Die Anzahl der in dieser Indikation betroffenen Patient:innen in Deutschland wurde in Abschnitt 3.2.4 ermittelt und liegt für die GKV-Population bei 248–331 Patient:innen.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist Luspatercept das einzige Arzneimittel, das zur Reduktion der Transfusionslast bei Patient:innen mit Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist und die nicht für eine alloSZT infrage 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. Auf Basis der oben genannten Gründe ist der Versorgungsanteil ggf. etwas geringer als die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-Versicherten Patient:innen in der Zielpopulation. Eine Abschätzung zur Änderung der Jahrestherapiekosten ist 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[®], Deferasirox, Deferoxamin und Deferipron 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[®], Deferasirox, Deferoxamin sowie Deferipron und für die Berechnung der Kosten für die GKV wurden die Arzneimittelpreisverordnung und gesetzlich vorgeschriebene Rabatte nach § 130 Abs. 1a SGB V und nach § 130a Abs. 1, 1b und 3b SGB V herangezogen. Die Preisabfragen erfolgten für alle 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[®], Deferasirox, Deferoxamin und Deferipron 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) sowie dem Hilfsmittelverzeichnis (von der Leistungspflicht der Kranken- und Pflegekassen umfasste Hilfsmittel) entnommen.

Angaben zu Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der vorherigen Daten aus den Abschnitten 3.3.1–3.3.5 ermittelt. Die Berechnungen der Kosten sind darüber hinaus im Detail in einer Excel-Tabelle hinterlegt.

Angaben zu Versorgungsanteilen

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. 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-339 β -Thalassämie. VERTRAULICH.
3. Lipomed GmbH (2018): Deferipron Lipomed 500 mg Filmtabletten.; Fachinformation. Stand: Juni 2022 [Zugriff: 13.12.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Novartis Pharma GmbH (2006): EXJADE® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 19.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. DEMO Pharmaceuticals GmbH (2013): Deferoxaminmesilat 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2017 Fachinformation. Stand: [Zugriff: 14.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. 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.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) (2022): Beta Thalassämie Leitlinie. [Zugriff: 20.04.2023]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@_@guideline/html/index.html.
8. 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>.
9. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2023): Hilfsmittelverzeichnis. [Zugriff: 31.03.2023]. URL: <https://hilfsmittel.gkv-spitzenverband.de/home/verzeichnis/45d10433-eb9f-4a6d-ad89-f9fdebf7c5a%2F51e36782-0921-41dd-8575-60bf578c67f9>.
10. Baxter Deutschland GmbH (2022): Baxter INFusor. Die Elastomerpumpe. [Zugriff: 31.03.2023]. URL: <https://ecatalog.baxter.com/ecatalog/loadResource.blob?bid=20002949>.
11. 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>.
12. 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/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf](https://www.spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).
13. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A (2021): 2021 Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 4rd Edition - Version 2.0. [Zugriff: 20.04.2023]. URL: <https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-4th-edition-2021-v2/>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

Anforderungen and 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 Dosierung eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat (EK) erfolgt, ist der Hb-Spiegel vor der Transfusion als Grundlage für die Dosierung heranzuziehen.

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

Bei Patient:innen, die nach ≥ 2 aufeinanderfolgenden Dosen (sechs Wochen) der Anfangsdosis 1,0 mg/kg kein Ansprechen erreichen, wobei Ansprechen als Reduktion der EK-Transfusionslast um mindestens ein Drittel definiert ist, ist die Dosis auf 1,25 mg/kg zu erhöhen. Die Dosis darf nicht über die maximale Dosis von 1,25 mg/kg einmal alle drei Wochen hinaus erhöht werden.

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

Erhöhung auf die nächste Dosisstufe

Die Erhöhung der Dosis auf die nächste Dosisstufe bei Beta-Thalassämie auf Grundlage der aktuellen Dosis ist in der nachfolgenden Tabelle 3-21 angegeben.

Tabelle 3-21: Erhöhung auf die nächste Dosisstufe bei Beta-Thalassämie

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

*Nur bei nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie

Dosisreduktion und Dosisverzögerung

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 reduzierten Dosen während der Behandlung mit Luspatercept bei Beta-Thalassämie sind in der nachfolgenden Tabelle 3-22 aufgeführt.

Tabelle 3-22: Dosisreduktionen für Luspatercept bei Beta-Thalassämie

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

*Nur bei nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie

Dosisänderung aufgrund von Nebenwirkungen

Anweisungen für Behandlungsunterbrechungen oder Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Luspatercept-Behandlung sind in der nachfolgenden Tabelle 3-23 aufgeführt.

Tabelle 3-23: 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, erhält der oder die Patient:in so bald wie möglich Reblozyl[®] und die Dosisgabe wird wie verordnet fortgesetzt mit mindestens 3 Wochen Abstand zwischen den Dosen.

Patienten 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 3-21).

Behandlungsabbruch

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

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

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

Die empfohlene maximale Menge des Arzneimittels pro Injektionsstelle ist 1,2 ml. Werden mehr als 1,2 ml benötigt, sollte das Gesamtvolumen gleichmäßig auf mehrere Injektionen aufgeteilt und an verschiedenen Stellen verabreicht werden. Dazu sollte die gleiche Körperstelle auf der gegenüberliegenden Seite des Körpers verwendet werden.

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

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

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

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

Thromboembolische Ereignisse

Bei Patient:innen mit Beta-Thalassämie wurden thromboembolische Ereignisse (TEE) bei 3,6 % (8/223) der mit Luspatercept behandelten transfusionsabhängigen Patient:innen in der doppelblinden Phase der pivotalen Studie und bei 0,7 % (1/134) der nicht-transfusionsabhängigen Patient:innen in der offenen Phase der pivotalen Studie berichtet. Berichtete TEE

umfassten tiefe Venenthrombose (TVT), Pfortaderthrombose, Lungenembolien, ischämischen Schlaganfall und oberflächliche Thrombophlebitis (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Alle Patient:innen mit TEE waren splenektomiert und wiesen mindestens einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung von TEE auf (z. B. Vorgeschichte von Thrombozytose oder gleichzeitige Anwendung einer Hormonersatztherapie). Das Auftreten von TEE korrelierte nicht mit erhöhten Hb-Spiegeln. Der mögliche Nutzen der Behandlung mit Luspatercept sollte gegen das potenzielle Risiko von TEE bei Beta-Thalassämie-Patient:innen mit Splenektomie und mit anderen Risikofaktoren für die Entwicklung von TEE abgewogen werden. Eine Thromboseprophylaxe gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien sollte bei Patient:innen mit Beta-Thalassämie mit höherem Risiko in Betracht gezogen werden.

Herde extramedullärer Hämatopoese

Bei Patient:innen mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie wurden bei 3,2 % (10/315) der in der pivotalen Studie und in der Langzeit-Beobachtungsstudie mit Luspatercept behandelten Patient:innen Herde extramedullärer Hämatopoese (EMH-Herde) festgestellt. Symptome einer Rückenmarkskompression aufgrund von EMH-Herden traten bei 1,9 % (6/315) der mit Luspatercept behandelten Patient:innen auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patient:innen mit EMH-Herden kann es während der Behandlung zu einer Verschlimmerung dieser Herde und zu Komplikationen kommen. Die Anzeichen und Symptome können je nach anatomischer Lokalisation variieren. Die Patient:innen sollten zu Beginn und während der Behandlung auf Symptome und Anzeichen von EMH-Herden oder auf durch EMH-Herde bedingte Komplikationen überwacht und entsprechend den klinischen Leitlinien behandelt werden. Bei schwerwiegenden Komplikationen durch EMH-Herde muss die Behandlung mit Luspatercept abgebrochen werden.

Erhöhter Blutdruck

In kontrollierten klinischen Studien bei Beta-Thalassämie verzeichneten Patient:innen, die Luspatercept erhielten, einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks von 5 mm Hg gegenüber dem Ausgangswert. Bei Patient:innen mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, die mit Luspatercept behandelt wurden, wurde in den ersten 12 Monaten der Behandlung eine erhöhte Inzidenz von Hypertonie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Behandlung darf nur begonnen werden, wenn der Blutdruck adäquat eingestellt ist. Der Blutdruck sollte vor jeder Luspatercept-Anwendung überwacht werden. Eine Anpassung oder Verzögerung der Luspatercept-Dosis kann erforderlich sein und die Patient:innen sollten gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien für Hypertonie behandelt werden (siehe Tabelle 3-23). 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 drei Monate nach der Behandlung mit Reblozyl® eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Vor Beginn der Behandlung mit Reblozyl® muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Schwangerschaft

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

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, 3]

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 [4]. 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 drei Monaten nach Absetzen der Behandlung auftritt.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für 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 3-24: 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⁾
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. ⁽¹⁾

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Keine. Rechtlicher Status: Luspatercept unterliegt der Verschreibungspflicht.	
⁽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 3-24 dargestellten Risikominimierungsmaßnahmen werden in Deutschland umfassend umgesetzt. Die Maßnahmen beinhalten im Einzelnen:

Aufnahme von Risiken in die Fachinformation, Gebrauchsinformation und Informationsmaterialien

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

Die Aufnahme der ausgewählten Risiken in der Informations- und Schulungsmaterialien als durchzuführende Risikominimierungsmaßnahme (Tabelle 3-24) folgt den EU-RMP-Vorgaben und wird in Abstimmung mit der nationalen Behörde vorgenommen.

Implementierung der Informations- und Schulungsmaterialien

Es werden Informations- und Schulungsmaterialien erstellt, die in Absprache mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vor der Markteinführung an Ärztinnen und Ärzte, die Luspatercept verschreiben können, versendet werden. Alle darauffolgenden Aktualisierungen der deutschen Informations- und Schulungsmaterialien sind im Hinblick auf Format, Inhalt, Notwendigkeit eines aktiven Versands als auch Verteilerkreis mit der nationalen Behörde abzustimmen. Die behördlich genehmigten Schulungsmaterialien sowie die Fach- und Gebrauchsinformation stehen auf einer von 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 Patient:innen, 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 [1-3].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für 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 Produktinformation, der EPAR und der RMP.

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) (2023): Assessment report REBLOZYL. International non-proprietary name: luspatercept. Procedure No. EMEA/H/C/004444/II/0009. [Zugriff: 27.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/reblozyl-h-c-4444-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
3. 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.
4. 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 3-25 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 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	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-Verabreichung 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 3-25, 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 3-25 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 3-26 aufgeführten zwingend erforderlichen Leistungen sind der nachfolgenden Übersicht zu entnehmen.

Tabelle 3-26: 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.