



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-339 Luspatercept

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Luspatercept

[Behandlung von Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Die allogene Stammzelltransplantation kommt grundsätzlich als nicht-medikamentöse Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht. ¹
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none">• Luspatercept: Beschluss vom 21. Januar 2021• Betibeglogene autotemcel: Beschluss vom 14. Mai 2020
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

¹ Zu dieser Behandlungsmethode wurde bisher keine Methodenbewertung durchgeführt.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Luspatercept B03XA06 Reblozyl	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist.
Deferasirox V03AC03 Exjade	<p>EXJADE ist angezeigt zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (≥ 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat) bei Patienten mit Beta-Thalassämia major im Alter von 6 Jahren und älter.</p> <p>EXJADE ist auch angezeigt zur Behandlung der chronischen, transfusionsbedingten Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei folgenden Patientengruppen kontraindiziert oder unangemessen ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> – bei Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (≥ 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat), – bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren oder älter mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund seltener Transfusionen Transfusionen (< 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat), – bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren und älter mit anderen Anämien. <p>EXJADE ist auch angezeigt zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen im Alter von 10 Jahren und älter, die eine Chelat-Therapie benötigen, kontraindiziert oder unangemessen ist.</p>
Deferipron V03AC02 Deferipron Lipomed	<p>Die Monotherapie mit Deferipron Lipomed ist zur Therapie der Eisenüberlast bei Patienten mit Thalassaemia major indiziert, wenn eine aktuelle Chelattherapie kontraindiziert oder ungeeignet ist.</p> <p>Deferipron Lipomed in Kombination mit einem anderen Chelatbildner (siehe Abschnitt 4.4) ist bei Patienten mit Thalassaemia major indiziert, wenn eine Monotherapie mit einem Eisenchelatlidner ineffektiv ist oder wenn die Verhinderung oder Behandlung lebensbedrohender Eisenüberlast (vor allem des Herzens) eine schnelle oder intensive Korrektur rechtfertigt (siehe Abschnitt 4.2).</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Deferoxamin V03AC01 Desferal	Behandlung der chronischen Eisenüberladung, z. B. <ul style="list-style-type: none">– Transfusionshäm siderosen, insbesondere bei Thalassaemia major, sideroblastischer Anämie, autoimmunhämolytischer Anämie und anderen chronischen Anämien;– primärer (idiopathischer) Hämochromatose bei Patienten, deren Begleiterkrankungen (z. B. schwere Anämie, Herzerkrankungen, Hypoproteinämie) einen Aderlass ausschließen;– Eisenüberladung bei Patienten mit Porphyria cutanea tarda; Behandlung der akuten Eisenvergiftung.
Betibeglogene autotemcel ² B06AX02 Zynteglo	Zynteglo wird angewendet für die Behandlung von Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT), die keinen β^0/β^0 -Genotyp haben, und die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geeignet sind, für die aber kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht.
Erythrozyten- konzentrat n. a. n. a.	Anwendungsgebiete sind akute und chronische Anämien. Für die Indikation zur Erythrozytentransfusion lassen sich keine universell anwendbaren unteren Grenzwerte für Hämoglobin oder Hämatokrit festlegen. Die Ursache der Anämie soll möglichst geklärt werden und, falls möglich, eine kausale Therapie eingeleitet werden. Die Entscheidung für die Transfusion von Erythrozyten oder für eine andere, gleichwertige Therapie ist abhängig vom klinischen Gesamtzustand des Patienten.

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

² Betibeglogene autotemcel ist derzeit in Deutschland nicht im Handel.

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-339 (Luspatercept)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 6. Februar 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	7
3.3 Leitlinien.....	11
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	16
Referenzen	19

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DFO	Deferoxamine
DFX	Deferasirox
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
GVHD	Graft-versus-host disease
HLA	Human leukocyte antigene
HR	Hazard Ratio
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation
IOL	Iron overload
KI	Konfidenzintervall
LIC	Liver iron concentration
LoE	Level of Evidence
MIC	Myocardial iron concentration
MRI	Magnetic resonance imaging
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RBC	Red blood cell
ROIL	Rate of iron loading
RR	Relatives Risiko
SF	Serum ferritin
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TDT	Transfusion-dependent thalassaemia
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Beta-Thalassämie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 17.09.2021 durchgeführt, die folgende am 09.01.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 236 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Sharma A et al., 2021 [3].

Hematopoietic stem cell transplantation for people with β -thalassaemia

Fragestellung

To evaluate the effectiveness and safety of different types of stem cell transplantation in people with transfusion-dependent thalassaemia.

Methodik

Population:

- People with a diagnosis of transfusion-dependent thalassaemia.

Intervention / Komparator:

- Any type of HSCT, including bone marrow (bone marrow), peripheral blood (peripheral blood derived stem cells), or umbilical cord blood; any donor (an HLA-identical related donor, HLA-matched unrelated donor, or an HLA-mismatched donor) with any type of conditioning regimen will be included. We will also include trials that have autologous HSCT with genetically modified hematopoietic stem cells (gene therapy) as one of the interventions.
- Trials comparing these interventions with each other or with standard therapy (regular transfusion and chelation regimen) were eligible for inclusion.

Endpunkte:

- Primary outcomes
 - Event-free survival
 - Quality of life
- Secondary outcomes
 - Time to engraftment
 - Number of individuals with stable mixed chimerism
 - Incidence of acute and chronic GVHD
 - Incidence of graft rejection with recurrence or persistence of β -thalassaemia

Recherche/Suchzeitraum:

- U. a. Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) und MEDLINE bis 07. April 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- We retrieved a number of studies in our comprehensive search of the literature but none were eligible and therefore no studies were included in this review.

Charakteristika der Population / Qualität der Studien / Studienergebnisse:

- No studies were included in this review.

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is currently limited evidence to either support or refute the effectiveness and safety of different types of stem cell transplantation in people with transfusion-dependent thalassaemia. The currently available literature on the effectiveness, or otherwise, of these interventions comprises of cohort studies or non-randomised clinical trials. Available evidence regarding different conditioning regimens and types of donors and graft sources is a continuously changing practice. Current clinical practice will, out of necessity, continue to be based on the available evidence in addition to both a physician's clinical experience and the individual circumstances and preferences of well-informed patients. The therapy should be individualized taking into consideration age, clinical status, willingness as well as capability and compliance to adhere to the appropriate transfusion-chelation regimen, and according to availability of resources. The decision making will also have to consider other essential factors such as the availability of suitable donors, and the risk of regimen-related side effects such as early death or late effects, sterility and cancer.

Clinicians are recommended to follow the current practice recommendation for HLA typing all individuals with thalassaemia, together with their parents and siblings. When a human leukocyte antigen (HLA) donor is available, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is highly recommended in people with class 1 and 2 thalassaemia, as well as for those of class 3 who are aged less than 17 years old. Those without matched family or unrelated donors could benefit from haploidentical transplantation.

Thus, the decision to treat should include a full risk assessment of the potential risks and benefits of stem cell transplantation compared to those of chronic transfusion and chelation therapy.

3.2 Systematische Reviews

Dou H et al., 2019 [1].

Effectiveness and Safety of Deferasirox in Thalassemia with Iron Overload: A Meta-Analysis

Fragestellung

to carry out an up-to-date meta-analysis to include recently published works and comprehensively assess the efficacy and safety of DFX in thalassemia with iron overload.

Methodik

Population:

- thalassemia patients with iron overload (defined as serum ferritin [SF] levels above 1,000 µg/L on at least 2 occasions) regardless of age, gender, or race;

Intervention:

- DFX

Komparator:

- DFO or placebo

Endpunkte:

- overall mortality, any AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, Medline, Cochrane, and Chinese Biomedical Literature (CBM) databases from January 1990 to May 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six articles reporting RCTs with a total of 1,102 included patients were eligible for inclusion

Charakteristika der Population:

Table 1. Baseline characteristics of the included studies

First author [ref.], year	Experimental participants	Control treatment	Control patients	Duration, weeks	Dosage form (DFX)	Criteria for adverse events	
						standard of serum creatinine increases	standard of ALT increases
Nisbet-Brown [20], 2003	17	placebo	5	2	Exjade	not mentioned	not mentioned
Cappellini [21], 2006	296	DFO	290	52	Exjade	> 1× ULN	twice the ULN
Piga [16], 2006	48	DFO	23	48	Exjade	above the ULN	ALT >250 U/L
Taher [19], 2012	110	placebo	56	52	Exjade	>33% above baseline and above the ULN	ALT >5× ULN and >2× baseline
Pennell [18], 2014	98	DFO	99	52	Exjade	33% above baseline and above the ULN	>5× ULN and 2× baseline
Hassan [17], 2016	30	DFO	30	52	Exjade	33% above baseline, not above the ULN	not mentioned

DFO, deferoxamine; DFX, deferasirox; ULN, upper limit of normal; ALT, alanine aminotransferase.

Qualität der Studien:

- Five of the 6 RCTs clearly described the randomization methods used, and 2 RCTs described the process of allocation concealment. Double-blinding was mentioned in 4 RCTs, and the blinding methods used were described. Meanwhile, 2 RCTs used an open-label design. Incomplete outcome data were reported in 2 RCTs, and 1 study revealed a withdrawal rate of more than 20%. Only 1 study reported all the outcomes described in the Methods section. The included RCTs were not defined regarding other biases.

Table 2. Risk of bias for each study

First author [ref.], year	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other bias
Nisbet-Brown [20], 2003	L	L	L	L	L	U	U
Piga [16], 2006	L	U	L	L	H	H	U
Cappellini [21], 2006	U	U	H	L	U	U	U
Taher [19], 2012	L	L	L	L	L	U	U
Pennell [18], 2014	L	U	L	L	U	L	U
Hassan [17], 2016	L	U	H	U	U	L	U

L, low risk; U, unclear; H, high risk.

Studienergebnisse:

Mortality

- Three studies compared DFX with DFO treatment in terms of mortality with a total RR of 0.49 (95% CI 0.09 to 2.70, $p = 0.42$), and DFX was not significantly different from DFO ($I^2 = 0\%$, $p = 0.53$).
- Two studies compared DFX treatments with respective placebo groups, with no difference observed. There were no patient deaths in either study.

Reduction of LIC

- Only 1 trial compared DFX and DFO in terms of LIC. In the latter study, a subgroup analysis was performed based on 4 dose levels (5, 10, 20, and 30 mg/kg/day). The results showed that DFO was more effective than DFX in all subgroups except for 30 mg/kg/day (MD -2.5, 95% CI -4.55 to -0.45, $p = 0.02$).
- Pennell et al. reported in 2014 that DFO at a dose of 40 mg/kg/day is more effective than DFX.

- A pooled analysis showed that DFO was superior to DFX (MD 2.43, 95% CI 1.75 to 3.12, $p < 0.01$). However, considerable heterogeneity was observed ($p < 0.00001$, $I^2 = 88.5\%$).
- Besides, 1 trial compared DFX with a placebo, using only 1 dosage group, i.e., 5–10 mg/kg/day, and all results showed DFX to be more effective than the placebo.

SF reduction

- Four studies assessed this parameter.
- However, SF data were not available in Pennell et al. because the median was used. No specific data were found in Piga et al.. Two trials by Cappellini et al. and Hassan and Tolba provided detailed data.
- In Cappellini et al.'s trial, DFX treatment subgroups (5, 10, 20, and 30 mg/kg/day) were assessed, and Hassan and Tolba's average DFX dose approximated 30 mg/kg/day, which was more effective than DFO in reducing SF levels (MD -16.13 , 95% CI -103.91 to 71.65 , $p < 0.01$), especially in the high-dose group (30 mg/kg/day). Heterogeneity was significant ($p < 0.0001$, $I^2 = 97\%$).
- In 2003, Nisbet-Brown et al. demonstrated that at the doses of 5, 10, 20, and 40 mg/kg/day, DFX is more effective than placebo (MD -221.22 , 95% CI -547.16 to 104.71 , $p = 0.18$), with low heterogeneity ($I^2 = 0\%$, $p = 0.98$).

Myocardial Iron Concentration

- One study reported MIC using the MRI T2* test. Pennell et al. showed that DFX is better than DFO in removing iron from the cardiac tissue (MD -0.09 , 95% CI -0.26 to 0.08 , $p = 0.3$).

Adverse events

- The main AEs listed in these studies included mild to moderate events, such as gastrointestinal symptoms, rashes, and arthropathy, as well as severe AEs (SAEs).
- Hassan and Tolba also reported different types of drug-related AEs, but not in a systematic way. However, none of the 6 reports discussed neutropenia or agranulocytosis.
- Three studies compared AEs between the DFX and DFO treatment groups. After data pooling, significantly high RRs were obtained in the DFX group compared with the DFO group in serum creatinine (RR = 2.69, 95% CI 1.98 to 3.67, $p < 0.01$) and alanine transaminase (RR = 5.67, 95% CI 1.01 to 31.79, $p = 0.05$). Low heterogeneity was found ($p = 0.4$, $I^2 = 0\%$ and $p = 0.91$, $I^2 = 0\%$, respectively). However, creatinine and alanine transaminase levels recovered after drug withdrawal and may also be a false-positive result due to the limited number of participants and short study duration.
- Regarding gastrointestinal events, rashes and SAEs were more common with DFX treatment than with DFO treatment. No significant differences were observed between the DFX and DFO groups, which may be due to the reduced sample size and incomplete or inconsistent reporting ($I^2 > 50\%$, $p > 0.05$).
- The results showed that RRs of the DFX treatment group were higher than those of the placebo group, with low heterogeneity ($I^2 = 0\%$) in the rates of abdominal symptoms, rashes, and SAEs. However, these results were not statistically significant, possibly because of the small sample size ($p > 0.05$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Overall, based on the above data, DFX does not seem to be superior to DFO at low dose. However, similar efficacy as with DFO is achievable depending on DFX dose (≥ 30 mg/kg/day). Actually, DFX could be offered as first-line option to individuals with intolerance or poor adherence to DFO or a strong preference for DFX.

3.3 Leitlinien

Shah FT et al., 2022 [2].

Guidelines for the monitoring and management of iron overload in patients with haemoglobinopathies and rare anaemias

Zielsetzung/Fragestellung

Nicht benannt

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche; systematische Auswahl und Bewertung der Evidenz unklar (siehe sonstige methodische Hinweise);
- Konsensusprozesse nicht berichtet; externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig; die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist nicht immer explizit dargestellt (Informationen werden im Hintergrundtext genannt);
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline up to 28 October 2020

LoE / GoR:

- GRADE

Sonstige methodische Hinweise

- Laut Publikation basiert die Einschätzung des „Level of Evidence“ und der „Strength of Recommendation“ auf einer Bewertung mittels GRADE. In diese Einschätzung fließt regelhaft eine Einschätzung des Biasrisikos ein. Ergebnisse der Biasrisikobewertung sind der Publikation nicht zu entnehmen.

Empfehlungen

Treatment of iron overload

TDT patients should be commenced on iron chelation therapy after 10–12 transfusions or when the serum ferritin >1 000 µg/l on two occasions (1B).

Indications for treatment

Standard treatment. This depends on the underlying diagnosis, the patient's age, the ROIL and the current body iron load and distribution. Iron excretion must generally match the ROIL to prevent body iron accumulation. Standard chelation doses are generally required for average ROIL; typically, 0.3–0.5 mg/kg of iron/day in TDT.

[...]

As with TDT, the risk of cardiac and other extrahepatic iron deposition is high when erythropoietic activity is low relative to the ROIL.²² Patients with DBA often have

Timing of starting chelation

Guidelines and licensing for age of starting therapy vary somewhat between countries (but are based on the same data).⁷⁴ In principle, the risks of over-chelation increase if chelation is started too early but conversely once iron has accumulated in the endocrine system it can be difficult to reverse the organ damage. Unfortunately, data are limited about the safety of starting chelation in children or adults before transfusion has been ongoing for 2 years or before ferritin has reached 1000 µg/l. UK recommendations are to begin after 10–12 units of packed red blood cells (RBC), >100 ml/kg/annum of packed RBC (pRBC) (Hct 0.6), or ferritin >1,000 µg/l.^{60,74,75} These recommendations are primarily based on experience with desferrioxamine.

The starting dose of monotherapy should be guided by the ROIL for desferrioxamine and deferasirox. Desferrioxamine 50–60 mg/kg five days a week, or deferasirox-FCT at 21 mg/kg/day (deferasirox-D 30 mg/kg) will achieve negative iron balance in most patients with an average rate of iron loading (0.3–0.5 mg/kg/day) (1B).

Patients on deferiprone monotherapy should have doses adjusted up to a maximum of 100 mg/kg/day in three divided doses if the ferritin is not reducing provided the patient is fully compliant with administration (1B).

Iron chelation therapy should be reviewed every 3 months to review efficacy, and to assess for complications and compliance with treatment (1C).

Combination therapy should be considered when IOL is not controlled with monotherapy (1A).

Dosing and frequency of monotherapies

Dosing, adjusted to the level of IOL and to the ROIL, is critical to both the efficacy and the safety of chelation therapy. Monitoring for complications of chelation should be as outlined in Table II and chelation regimes to be considered as outlined in Tables III.

Standard monotherapy

Iron excretion depends on the frequency and dosing of chelation. Intermittent high doses in regularly transfused patients are not a satisfactory alternative to regular monotherapy, as this leads to iron-mediated free-radical damage between chelation episodes. Net response to chelation at any given dose also decreases as the iron loading rate increases so that required doses are likely to be higher at higher iron loading rates.⁴ Although ROIL varies considerably between disorders and patients, the relationship between dose and iron excretion is essentially the same across disorders.⁷¹

Desferrioxamine doses of 40 mg/kg five days a week have been used, but these are often insufficient to promote a negative iron balance. Thus at average ROIL in TDT (0.3–0.5 mg/kg/day) only 65% of patients will be in negative iron balance, whereas at 50–60 mg/kg five days a week this rises to 86% of patients.⁴

Due to potential desferrioxamine toxicities (growth and audiometry) children should not receive a mean daily dose exceeding 40 mg/kg. Adults generally tolerate 50 mg/kg well. Mean daily doses should be adjusted downwards as ferritin values fall in line with the therapeutic index.

Dosing is also critical to response with deferasirox: thus while over 80% of TDT patients with average ROIL respond to daily deferasirox-FCT at 21 mg/kg/day (deferasirox-D 30 mg/kg), this falls to just over half of patients at 14 mg/kg (deferasirox-D 20 mg/kg/day).⁴ Adjustment in doses should be done in line with ferritin trends and LIC values as well as the presence of any derangement in serum creatinine and transaminase levels.

The relationship of dosing to iron balance with deferiprone is less clear as long-term LIC trends show considerable interstudy variation, reflecting the heterogeneity of dosing schedules, ROIL, baseline LIC values, and follow-up periods.^{76–78}

Unlike desferrioxamine, the response to deferiprone depends on baseline LIC; thus at 75 mg/kg/day, a negative iron balance was achieved in less than a third of patients overall but in 50% of patients where baseline LIC exceeded 9 mg/g dry weight.⁷⁹

Table III. Chelation options according to age cohort transfusion dependant patients.

Age	Ferritin threshold	Initial chelation option	Alternative chelation options	Contraindications and cautions
Under 2 years	Ferritin > 1000 µg/l or 100 ml/kg blood transfused	Desferrioxamine 20–40 mg/kg/day 3–5 nights/week 8–12 h SC infusion.	Deferasirox-FCT 7–21 mg/kg/day (unlicensed indication)	Desferrioxamine Avoid dose > 40 mg/kg/day in children Deferasirox Monitor closely for ALT and renal function in children
2 years and under 6 years	—	Desferrioxamine 20–40 mg/kg/day 5 days /week 8–12 h SC infusion.	Deferasirox-FCT 14–28 mg/kg/day OD	Desferrioxamine Avoid dose > 40 mg/kg/day in children Monitor closely in renal impairment and reduce dose /frequency of administration
Over 6 years	—	Deferasirox- FCT 14–28 mg/kg/day OD	Desferrioxamine 30–40 mg/kg/day 5 days/week 8–12 h SC infusion or Deferiprone* 75–100 mg/kg/day	Deferasirox Monitor closely if creatinine clearance (CrCl) is <60 ml/min and consider dose reduction Avoid if CrCl <30 ml/min. Avoid in severe hepatic impairment. Deferiprone Avoid if history of recurrent neutropenia.
Adults	—	Deferasirox-FCT 14–28 mg/kg/day OD	Desferrioxamine 40–60 mg/kg/day 8–24 h SC infusion or Deferiprone 75–100 mg/kg/day	Avoid in hypersensitivity to the active substance Monitor for agranulocytosis or neutropenia. Avoid doses > 100 mg/kg/day
Second line therapy for patients failing to respond to monotherapy regimes				
Adults and Children	—	Any of the combinations below based on patient prior tolerability and compliance Desferrioxamine and Deferiprone Initiate at appropriate dose of Desferrioxamine for age and cardiac iron burden. Deferiprone to start at 50–75 mg/kg/day then dose increases based on side effects and severity of IOL. Deferasirox and Desferrioxamine Initiate at appropriate dose of Desferrioxamine for age and Deferasirox-FCT at 14 mg/kg/day. Dose escalation of Deferasirox at regular intervals based on side effects and tolerability. Deferasirox and Deferiprone Add into the existing oral regime and start the new oral agent at its standard initial dose (14 mg/kg/day Deferasirox or 75 mg/kg/day Deferiprone). Consider a BID regime of both agents if needed to support compliance.		As above for individual agents Aim for optimised doses for each agent Check compliance to therapy and document

*Unlicensed indication for SCD and transfused rare inherited anaemia patients.

Patients who fail to achieve negative iron balance despite adherence to optimal doses of monotherapy or patients who develop dose-limiting toxicities should be considered for combination therapy (1C).

Treatment intensification

This is required when liver iron has accumulated to concentrations where liver damage may develop (>7 mg/g dry weight) or when myocardial iron has accumulated to abnormal levels ($T2^* < 20$ ms). Emergency intensification is required when there is evidence of cardiac decompensation (LVEF <56%) or there is a high risk of this occurring ($T2^* < 8$ ms).

Monotherapy intensification

Without decreasing ferritin trends, particularly when baseline ferritin levels exceed 4 000 µg/l, serial measurement of LIC is recommended as LIC decreases in about half of such cases where ferritin is not decreasing.⁸⁰ The first consideration is to evaluate whether the patient is taking treatment at the prescribed

frequency and dose. Iron balance may be improved by better concordance or by increased dosing. With treatment intensification, serum ferritin (and ideally LIC) must be followed closely to avoid over-chelation and its attendant side effects (see below). If increased dosing or frequency of chelation is not tolerated, the patient may require switching to an alternative regime.

The selection of iron chelation therapy (Table III) should be determined by the site and severity of IOL, together with history of compliance and prior toxicity and patient choice (1B).

Intensification with combination therapies

The term 'combination therapy' has been used for the various ways in which any chelators can be combined (true combination or sequentially). While combinations are not recommended as first line, these can be useful:

1. To increase overall exposure to iron chelation when monotherapy at licensed doses is insufficient.
2. When dose-dependent toxicity limits monotherapy.
3. When compliance with monotherapy at the required frequency is inadequate.
4. When simultaneous combination has the potential to synergistically increase cellular iron removal rates.⁸¹

Specialist advice should be obtained from the haemoglobinopathy coordinating centres prior to commencing combination therapy.

Desferrioxamine + deferiprone. As negative iron balance is achieved in only about 1/3 of patients receiving 75 mg/kg deferiprone,⁸² desferrioxamine can be added to improve iron excretion. Desferrioxamine/deferiprone combination therapies have been used for many years with evidence from randomized studies supporting efficacy.^{83,84}

Desferrioxamine + deferasirox. Combinations of deferasirox and desferrioxamine are also effective and well tolerated. Aydinok et al.⁸⁵ showed a reduction in ferritin of 44% and 52% in LIC, with an increase in cardiac T2* of 33% in a prospective study of 60 patients with severe hepatic and cardiac IOL.

Deferiprone + deferasirox. This is potentially a highly effective combination^{81,86} and although experience is relatively limited, at least one randomised study shows that this combination is highly effective, particularly improving cardiac T2*.⁸⁷

Referenzen

4. Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta-thalassemia major. *Blood*. 2008;111(2):583–7.
22. Garbowski MW, Evans P, Vlachodimitropoulou E, Hider R, Porter JB. Residual erythropoiesis protects against myocardial hemosiderosis in transfusion-dependent thalassemia by lowering labile plasma iron via transient generation of apotransferrin. *Haematologica*. 2017;102(10):1640–9.
71. Porter J, Galanello R, Saglio G, Neufeld EJ, Vichinsky E, Cappellini MD, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur J Haematol*. 2008;80(2):168–76.
76. Roberts D, Brunskill S, Doree C, Williams S, Howard J, Hyde C. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3):CD004839.
77. Maggio A, Kattamis A, Felisi M, Reggiardo G, El-Beshlawy A, Bejaoui M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of deferiprone compared with deferasirox in paediatric patients with transfusion-dependent haemoglobinopathies (DEEP-2): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e469–e78.
78. Calvaruso G, Vitrano A, Di Maggio R, Ballas S, Steinberg MH, Rigano P, et al. Deferiprone versus deferoxamine in sickle cell disease: results from a 5-year long-term Italian multi-center randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis*. 2014;53(4):265–71.
79. Fischer R, Longo F, Nielsen P, Engelhardt R, Hider RC, Piga A. Monitoring long-term efficacy of iron chelation therapy by deferiprone and desferrioxamine in patients with beta-thalassaemia major: application of SQUID biomagnetic liver susceptometry. *Br J Haematol*. 2003;121(6):938–48.
80. Porter JB, Elalfy M, Taher A, Aydinok Y, Lee SH, Sutcharitchan P, et al. Limitations of serum ferritin to predict liver iron concentration responses to deferasirox therapy in patients with transfusion-dependent thalassaemia. *Eur J Haematol*. 2017;98(3):280–8.
81. Vlachodimitropoulou Koumoutsea E, Garbowski M, Porter J. Synergistic intracellular iron chelation combinations: mechanisms and conditions for optimizing iron mobilization. *Br J Haematol*. 2015;170(6):874–83.

82. Dresow B, Fischer R, Nielsen P, Gabbe EE, Piga A. Effect of oral iron chelator L1 on iron absorption in man. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;850:466–8.
83. Aydinok Y, Ulger Z, Nart D, Terzi A, Cetiner N, Ellis G, et al. A randomized controlled 1-year study of daily deferiprone plus twice weekly desferrioxamine compared with daily deferiprone monotherapy in patients with thalassemia major. *Haematologica.* 2007;92(12):1599–606.
84. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2007;115(14):1876–84.
85. Aydinok Y, Kattamis A, Cappellini MD, El-Beshlawy A, Origa R, Elalfy M, et al. Effects of deferasirox-deferoxamine on myocardial and liver iron in patients with severe transfusional iron overload. *Blood.* 2015;125(25):3868–77.
86. Lin CH, Chen X, Wu CC, Wu KH, Song TS, Weng TF, et al. Therapeutic mechanism of combined oral chelation therapy to maximize efficacy of iron removal in transfusion-dependent thalassemia major - a pilot study. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(4):265–72.
87. Elalfy MS, Adly AM, Wali Y, Tony S, Samir A, Elhenawy YI. Efficacy and safety of a novel combination of two oral chelators deferasirox/deferiprone over deferoxamine/deferiprone in severely iron overloaded young beta thalassemia major patients. *Eur J Haematol.* 2015;95(5):411–20.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2022)
am 09.01.2023

#	Suchfrage
1	[mh Thalassemia]
2	*thalass*mi*:ti,ab,kw
3	((mediterranean OR cooley OR erythroblastic) AND an*mia*):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 09.01.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Thalassemia[mh]
2	thalassemi*[tiab] OR thalassaemi*[tiab]
3	(mediterranean[tiab] OR cooley[tiab] OR erythroblastic[tiab]) AND (anemi*[tiab] OR anaemi*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR

#	Suchfrage
	bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp] OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
6	(#5) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 09.01.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Thalassemia[mh]
2	thalassemi*[tiab] OR thalassaemi*[tiab]
3	(mediterranean[tiab] OR cooley[tiab] OR erythroblastic[tiab]) AND (anemi*[tiab] OR anaemi*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 10.01.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- *Alberta Health Service (AHS)*

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Dou H, Qin Y, Chen G, Zhao Y.** Effectiveness and safety of deferasirox in thalassemia with iron overload: a meta-analysis. *Acta Haematol* 2019;141(1):32-42.
2. **Shah FT, Porter JB, Sadasivam N, Kaya B, Moon JC, Velangi M, et al.** Guidelines for the monitoring and management of iron overload in patients with haemoglobinopathies and rare anaemias. *Br J Haematol* 2022;196(2):336-350.
3. **Sharma A, Jagannath VA, Puri L.** Hematopoietic stem cell transplantation for people with β -thalassaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(4):Cd008708. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008708.pub5>.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2022-B-339

Verfasser	
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie	
Datum der Erstellung	22. Februar 2023

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<u>Zusammenfassung</u>
Der Standard in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten (Pat.) mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT) besteht aus: <ul style="list-style-type: none">- allogene Stammzelltransplantation- bei Kontraindikationen oder fehlendem Spender:<ul style="list-style-type: none">- Transfusionstherapie mit Eisen-Chelattherapie- medikamentöse Optionen (Luspatercept (zugelassen), Hydroxycarbamid (für die Indikation nicht zugelassen))- Genterapie (derzeit nicht verfügbar).
<u>Fragestellung</u>
Unter dem hier verwendeten Begriff der transfusionsabhängigen β -Thalassämie (TDT) fassen wir homozygote, gemischt-heterozygote und β -anomale Hämoglobinvarianten mit der phänotypischen Expression einer β -Thalassämie zusammen.
<u>Stand des Wissens</u>
Grundlagen

Thalassämien gehören zu den Hämoglobinopathien. Sie sind eine klinisch und pathophysiologisch heterogene Gruppe meist autosomal rezessiv vererbter Erkrankungen, bei denen die Produktion des normalen Hämoglobins aufgrund einer reduzierten oder fehlenden Globinkettensynthese gestört ist. Je nach den involvierten Globingenen werden die Erkrankungen als α - oder β -Thalassämien bezeichnet. In Deutschland und Mitteleuropa sind vor allem die β -Thalassämien von Bedeutung und klinischer Relevanz [1, 2].

Die β -Thalassämien gehören weltweit zu den häufigsten monogenetischen hereditären Erkrankungen. Zu den Ländern mit einer hohen Prävalenz der β -Thalassämien gehören die Mittelmeerländer (v.a. Italien, Griechenland, Türkei, Albanien), die Staaten des Nahen und Mittleren Ostens (z. B. Iran, Irak, Afghanistan), des indischen Subkontinents, Südostasiens und Afrikas [3]. Dort liegt die Prävalenz von Anlageträgern zwischen 5 und 30%, mit regionalen Schwankungen auch innerhalb der jeweiligen Staaten. In Mitteleuropa ist die Zahl von Pat. und Anlageträgern in den letzten Jahrzehnten durch Migration erheblich gestiegen. Das zeigt u. a. eine große retrospektive Analyse von Labordaten des Ulmer Hämoglobin-Labors, nach denen im Jahr 2010 bereits mehr als 400.000 Träger einer Hämoglobinopathie in Deutschland lebten [4, 5]. Zuverlässige Zahlen zur Prävalenz der behandlungsbedürftigen, β -Thalassämie liegen in Deutschland jedoch nicht vor.

Für die praktische Medizin erfolgt nach wie vor die Klassifizierung in die drei Grundtypen β -Thalassaemia minor (Trägerstatus), β -Thalassaemia intermedia (schwere Thalassämie ohne obligate Transfusionsnotwendigkeit) und β -Thalassaemia major (schwere Thalassämie mit regelmäßiger Transfusionsnotwendigkeit). Da einige Pat. mit einer Thalassaemia intermedia im Laufe ihres Lebens aus verschiedenen Gründen doch eine regelmäßige Transfusionstherapie unterschiedlichen Ausmaßes erhalten, wird in der aktuellen Literatur häufig zwischen Transfusions-abhängiger (*transfusion-dependent thalassaemia* = TDT) und Nicht-Transfusions-abhängiger Thalassämie (*non-transfusion-dependent thalassaemia* = NTD) unterschieden. TDT umfasst dabei sowohl die Thalassaemia major als auch die schwere Thalassaemia intermedia (mit Transfusionstherapie) [3, 6].

Allogene Stammzelltransplantation

Die Transplantation mit hämatopoetischen Stammzellen eines HLA-identischen Familienspenders stellt derzeit in der Regel die Therapie der Wahl bei Pat. mit TDT dar [1, 2, 6, 7, 8]. In erfahrenen Zentren ist auch die Durchführung einer HSZT mit einem HLA-identischen, nicht verwandten Spender eine anerkannte Indikation. Voraussetzung ist eine hochauflösende molekulare Typisierung sowohl für HLA-Klasse-I- als auch für HLA-Klasse-II-Allele [1, 2, 6, 7, 8]. Eine Transplantation von HLA-haploidentischen Spendern ist möglich, wird international im Allgemeinen jedoch wegen der hohen Morbidität und Mortalität als experimentell eingestuft und nicht generell empfohlen. Die Mehrzahl der Pat. wird im Kindesalter transplantiert. Bei erwachsenen Pat. liegen oft schon relevante Organschäden vor, so dass die Komplikationsrate einschließlich der Transplantations-assoziierten Mortalität höher liegt.

Symptomatische Therapie

Die Transfusionstherapie bei Thalassaemia major oder intermedia verfolgt das Ziel der Behebung der Anämie und ihrer Folgen sowie die Unterdrückung der eigenen ineffektiven Erythropoese. Bei Pat.

mit Thalassaemia major beginnt die Transfusionstherapie im Säuglingsalter, bei Pat. mit Thalassaemia intermedia in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf [1, 2].

Indikationen für den Beginn der Transfusionsbehandlung bei Thalassaemia major sind:

- wiederholtes Absinken des Hämoglobinwert <8 g/dl
- Hämoglobinwert >8 g/dl und Anämie-Symptome und / oder weitere Manifestationen, z. B. Gedeihstörung, ossäre Veränderungen, ausgeprägte Hepatosplenomegalie

Ziele der regelmäßigen Transfusionstherapie sind:

- Basis-Hämoglobinwert 9,5-10 g/dl (bei kardialen Problemen mind. 10 g/dl)
- posttransfusioneller Hämoglobinwert 13 - 13,5 g/dl (bei 3-wöchigem Transfusionsintervall)

Empfehlungen für die Transfusionstherapie sind

- Transfusionsintervall 3 Wochen (max. 4 Wochen) mit einer Transfusionsmenge von 12-15 ml/kg KG (Hämatokrit der Erythrozytenkonzentrate 60%) oder
- Transfusionsintervall 2 Wochen mit einer niedrigeren Transfusionsmenge
- wesentlich längere Transfusionsintervalle sind zu vermeiden
- Verwendung möglichst frischer Erythrozytenkonzentrate

Regelhaft ist eine Chelattherapie zur Behandlung der resorptiv bedingten sekundären Eisenüberladung erforderlich.

Medikamentöse Therapie

Eine kritische Langzeitkomplikation von transfusionsabhängiger β -Thalassaemia major oder intermedia ist die sekundäre Hämochromatose. Bei diesen Pat. ist regelhaft eine Eisenelimination mittels Chelattherapie erforderlich. Medikamentöse Strategien versuchen, die Transfusionsfrequenz zu reduzieren.

Eine kritische Langzeitkomplikation von transfusionsabhängiger β -Thalassaemia major oder intermedia ist die sekundäre Hämochromatose. Bei diesen Pat. ist regelhaft eine Eisenelimination mittels Chelattherapie erforderlich. Medikamentöse Strategien versuchen, die Transfusionsfrequenz zu reduzieren.

Luspatercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das selektiv an Liganden der Transforming Growth Factor beta - (TGF beta)-Superfamilie bindet und dadurch den SMAD2-SMAD3-Signalübertragungsweg hemmt. Diese Hemmung fördert die Differenzierung erythroider Vorläuferzellen und steigert den Hämoglobingehalt im peripheren Blut. Luspatercept wird subkutan in 3-wöchigem Abstand verabreicht. Es ist für die Behandlung der Transfusions-abhängigen β -Thalassämie zugelassen und war deswegen auch Gegenstand eines Verfahrens der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA. In der Zulassungsstudie führte Luspatercept bei etwa zwei Drittel der Pat. zur Reduktion der Transfusionslast um $\geq 33\%$ [9]. Die Lebensqualität wurde durch Luspatercept nicht signifikant verbessert.

Hydroxycarbamid (Hydroxyurea, Hydroxyharnstoff) ist ein oral verabreichbares Zytostatikum, das zusätzlich die Bildung von HbF und die Erhöhung des Anteils primär HbF produzierender Zellen

induziert. In Studien führte es bei einem signifikanten Anteil von Pat. mit Thalassaemia intermedia zu einem Anstieg des Hämoglobingehaltes [10]. Hydroxycarbamid ist jedoch zur Behandlung der β -Thalassämie nicht zugelassen.

Gentherapie

Eine neue Option für einen Teil der Pat. mit TDT stellte die kausale Behandlung durch additive Gentherapie unter Verwendung selbst-inaktivierender Lentiviren dar [11, 12]. Das erste zugelassene Präparat war Betibeglogene Autotemcel (Zynteglo®). Es wurde zwischenzeitlich vom pharmazeutischen Unternehmer in Deutschland und Europa vom Markt genommen.

Alternativ zum additiven Gentransfer werden derzeit Ansätze in klinischen Studien untersucht, bei denen durch CRISPR/Cas9 oder analoge Verfahren Regulatoren der HbF-Synthese verändert werden, z.B. die Inaktivierung von *BCL11A* [13]. Damit soll eine persistierend hohe HbF-Synthese zur Kompensation des β -Globinketten-Mangels erreicht werden.

Für alle derzeit untersuchten gentherapeutischen Ansätze ist eine Konditionierung der Pat., derzeit Busulfan-basiert, erforderlich.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Ja, in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit einer Familien- oder einer Fremdspender*in, siehe oben. Bei Nicht-Verfügbarkeit einer Familienspender*in spielen neben der Frage der möglichst weitgehenden (10/10) HLA-Identität einerseits Faktoren der Dringlichkeit (Alloimmunisierung, Unverträglichkeit von Medikamenten zur Chelattherapie), andererseits zusätzliche Risikofaktoren (Alter, Ausmaß und Folgen der sekundären Hämochromatose) eine Rolle.

Referenzliste:

1. Cario H et al.: Beta Thalassämie, Onkopedia Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Mai 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@guideline/html/index.html>
2. AWMF S1-Leitlinie: Thalassämien. AWMF online. Januar 2023; <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/025-017>
3. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. Lancet 399: 2310-2324, 2022. DOI: [10.1016/s0140-6736\(22\)00536-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00536-0)
4. Cario H. Diagnostik und Therapie der alpha- und beta-Thalassämien. Dtsch Med Wochenschr. 147(19):1250-8, 2022. DOI: [10.1055/a-1767-8379](https://doi.org/10.1055/a-1767-8379)
5. Kohne E, Kleihauer E: Hämoglobinopathien - eine Langzeitstudie über vier Jahrzehnte. Dtsch Arztebl Int 107:65-71, 2010. DOI:[10.3238/arztebl.2010.0065](https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0065)

6. Farmakis D, Porter J, Taher A, et al. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. *Hemasphere* 6(8):e732, 2022. DOI: [10.1097/HS9.0000000000000732](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000732).
7. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U et al.: Hemopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia: A Report From the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. *Bone Marrow Transplant* 51:536-541, 2016. DOI: [10.1038/bmt.2015.293](https://doi.org/10.1038/bmt.2015.293)
8. King A, Shenoy S: Evidence-based focused review of the status of hematopoietic stem cell transplantation as treatment of sickle cell disease and thalassemia. *Blood* 123:3089-3094, 2014. DOI:[10.1182/blood-2013-01-435776](https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-435776)
9. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT et al.: A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *N Engl J Med* 382:1219-1231, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1910182](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910182)
10. Karimi M: Hydroxyurea in the management of thalassemia intermedia. *Hemoglobin* 33 Suppl 1:S177-182, 2009. PMID:[20001623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20001623/)
11. Kunz JB, Kulozik AE. Gene Therapy of the Hemoglobinopathies. *HemaSphere* 2020; 4: e479. DOI:[10.1097/hs9.0000000000000479](https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000479)
12. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, et al.: Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. *N Engl J Med* 378:1479-1493, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1705342](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705342)
13. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. *N Engl J Med* 2021; 384: 252-260. DOI:[10.1056/NEJMoa2031054](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031054)