

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 E

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

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

Stand: 29.04.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	72
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	78
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	84
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	86
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	86
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	94
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	94
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	96
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	98
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	99
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	99
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	100
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	101

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation von MDS gemäß WHO-Klassifikation 2016 [24].....	18
Tabelle 3-2: Klassifikation von MDS gemäß WHO-Klassifikation 2022 [1, 2].....	21
Tabelle 3-3: Prognosesystem IPSS-R gemäß Greenberg et al. 2012 [7]	23
Tabelle 3-4: Inzidenz der MDS in Deutschland.....	37
Tabelle 3-5: Prävalenz der MDS in Deutschland.....	38
Tabelle 3-6: Vorausberechnung der Inzidenz und Prävalenz von MDS in Deutschland.....	40
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl an Patient:innen in der Zielpopulation	46
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-14: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	75
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	76
Tabelle 3-18: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Anwendung	77
Tabelle 3-19: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Patient pro Jahr.....	77
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	79
Tabelle 3-21: Erhöhung auf die nächste Dosisstufe bei MDS	87
Tabelle 3-22: Dosisreduktion für Luspatercept bei MDS	87
Tabelle 3-23: Anweisungen für Dosisänderungen	88
Tabelle 3-24: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR.....	97

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 100

Tabelle 3-26: Zwingend erforderliche ärztliche Leistungen gemäß aktuell gültiger Fachinformation und zugehörige Gebührenordnungspositionen gemäß des EBM 101

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Therapiealgorithmus der Niedrigrisiko-MDS.....	29
Abbildung 3-2: Herleitungsschritte für die Anzahl an Patient:innen in der Zielpopulation	42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
AMG	Arzneimittelgesetz
AML	Akute myeloische Leukämie
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilenzahl)
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ASR	Altersstandardisierte Rate
ATG	Antithymozytenglobulin
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
BÄK	Bundesärztekammer
BMS	Bristol Myers Squibb
BSH	British Society for Haematology
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
CsA	Cyclosporin A
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DSF	Durchstechflasche
EB	Excess Blasts (Blastenexzess)
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMH-Herde	Herde extramedullärer Hämatopoese
EPAR	European Public Assessment Report
EPO	Erythropoetin
ESA	Erythropoiesis-Stimulating Agents (Erythropoese-stimulierende Agenzien)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE-Bund	Gesundheitsberichterstattung des Bundes

Abkürzung	Bedeutung
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA-DR15	Histokompatibilitätsantigen-DR15
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-Version 10
IL	Interleukin
IPSS	International Prognostic Scoring System
IPSS-M	International Prognostic Scoring System-Molecular
IPSS-R	International Prognostic Scoring System-revised
IU	International Unit
LDH	Lactatdehydrogenase
MDS	Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien)
MDS del(5q)	MDS mit isolierter Deletion am langen Arm (q) von Chromosom 5
MDS/MPN	Myelodysplastische/myeloproliferative Erkrankungen
MDS-h	Hypoplastische MDS
MDS-MLD	MDS with Multilineage Dysplasia (MDS mit Mehrlinien-Dysplasie)
MDS-MLD-RS	MDS with Multilineage Dysplasia And Ringsideroblasts (MDS mit Mehrlinien-Dysplasie und Ringsideroblasten)
MDS-RS	MDS mit Ringsideroblasts
MDS-SLD	MDS with Single Line Dysplasia (MDS mit Einlinien-Dysplasie)
MDS-SLD-RS	MDS with Single Line Dysplasia And Ringsideroblasts (MDS mit Einlinien-Dysplasie und Ringsideroblasten)
MDS-U	Unklassifizierbare MDS
mOS	Median Overall Survival (medianes Gesamtüberleben)
MPN	Myeloproliferative Neoplasien
N.A	Nicht angegeben
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
O.I.s	Oncology Information Service
PB	peripheres Blut
PDGF	Platelet derived growth factor

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RS	Ringsideroblasten
sEPO	Serum-Erythropoetin
SF3B1	Splicing Factor 3B Subunit 1
SGB	Sozialgesetzbuch
TACO	Transfusion-Associated Circulatory Overload (transfusionsassoziierte Volumenüberladung)
TNF- α	Tumour Necrosis factor- α
TRALI	Transfusion-related Acute Lung Injury (transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die von Bristol Myers Squibb (BMS) zugrunde gelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) E von Luspatercept (Reblozyl®) zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) ohne Ringsideroblasten (RS) mit sehr niedrigem,

niedrigem oder intermediärem Risiko (Niedrigrisiko-MDS gemäß International Prognostic Scoring System-revised [IPSS-R]), die auf eine Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, lautet wie folgt:

Eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie

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).

Im vorliegenden AWG E wird Luspatercept angewendet bei erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind [1]. Hierbei handelt es sich um eine Zulassung zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Der Status als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wurde Luspatercept am 22. August 2014 durch die europäische Kommission zugesprochen und am 20. Mai 2020 und am 14.03.2024 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) bestätigt [2, 3].

Das gesamte laut aktueller Fachinformation zugelassene AWG von Luspatercept bei MDS umfasst bei Erwachsenen die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS [1]. Das AWG der Erstzulassung von Luspatercept vom 25.06.2020 zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, wurde bereits vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet (AWG B) und wird daher in diesem Dossier nicht betrachtet [4, 5].

Das vorliegende Dossier befasst sich somit ausschließlich mit den folgenden neu hinzugekommenen AWG D und E von Luspatercept:

- Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind (AWG D)
- Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind (AWG E)

Das vorliegende Modul 3 E bezieht sich ausschließlich auf das AWG E von Luspatercept.

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 12.01.2024 (Beratungsanforderung 2023-B-296) stattgefunden [6]. Für das vorliegende AWG E hat der G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs folgende zVT festgelegt [6]:

„Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Erythropoetin stimulierende Faktoren (Erythropoetin alfa/ Erythropoetin zeta; nur bei Patient:innen mit einem Erythropoetin-Serumspiegel von < 200 U/L)
- einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie
- Lenalidomid (nur für Patient:innen mit einer isolierten Deletion 5q, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind)

unter Berücksichtigung des Erythropoetin-Serumspiegels, der Zytogenetik und der Vortherapie“.

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.

Die Bestimmung der zVT durch den G-BA erfolgte anhand der Kriterien 1-4 gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA, entspricht jedoch aus Sicht von BMS nur zum Teil dem aktuellen medizinischen Erkenntnisstand [7].

Der G-BA führt in seiner Herleitung der zVT unter Kriterium 1 u. a. Lenalidomid, Imatinib und Azacitidin auf. BMS vertritt eine abweichende Auffassung bezogen auf die im AWG E von Luspatercept zugelassene Anwendung von Lenalidomid, Imatinib und Azacitidin. Die Herleitung der zVT hinsichtlich der Kriterien 2, 3 und 4 sind aus Sicht von BMS für das vorliegende AWG E grundsätzlich nachvollziehbar.

Die Erythropoese-stimulierenden Agenzien (ESA) Erythropoetin alfa und Erythropoetin zeta (im Folgenden als Epoetin alfa bzw. zeta bezeichnet) sind zwar zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Erwachsenen mit Niedrigrisiko-MDS mit einem Serum-Erythropoetinspiegel (sEPO)-Spiegel < 200 U/l zugelassen [8, 9]. Die Patient:innen im AWG E wurden jedoch bereits mit einer EPO-basierten Therapie behandelt und haben darauf nicht zufriedenstellend angesprochen oder kommen dafür nicht infrage. Somit kommen Epoetin alfa bzw. Epoetin zeta nicht als Bestandteile der zVT im vorliegenden AWG E von Luspatercept in Betracht.

Zu Kriterium 1:

Lenalidomid ist für die vorliegende Therapiesituation nicht zugelassen und kommt daher nicht als zVT infrage. Lenalidomid ist als Monotherapie bei Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen mit einer isolierten Deletion am langen Arm (q) von Chromosom 5 (MDS del(5q)) zugelassen, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind [10]. MDS del(5q) sind gemäß der Klassifikation der World Health Organization (WHO) eine klar von anderen MDS-Subtypen abzugrenzende Krankheitsentität [11, 12], die in Deutschland bei vergleichsweise wenigen Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen auftritt [13, 14]. Zudem gibt es mit Lenalidomid eine ausschließlich für MDS del(5q) zugelassene Therapie, die auch von den aktuellen Leitlinien nur für diesen MDS-Subtyp empfohlen wird [15-17]. Auch im bereits zugelassenen und bewerteten AWG B von Luspatercept wurde Lenalidomid gemäß den Tragenden Gründen des G-BA aus der zVT ausgeschlossen, da es nicht für das AWG B zugelassen ist [4]. Da sich die Zielpopulationen von AWG B und AWG E lediglich hinsichtlich des RS-Status unterscheiden und somit hinreichend ähnlich sind, ist entsprechend § 6 Absatz 3 der AM-NutzenV für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zVT heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten [18]. Dementsprechend ist auch Lenalidomid im vorliegenden AWG E kein Bestandteil der zVT.

Azacitidin und Imatinib sind für die vorliegende Therapiesituation nicht zugelassen und kommen daher nicht als zVT infrage [19, 20]. Azacitidin ist nur zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen, die für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen nicht geeignet sind und MDS mit intermediärem Risiko 2 oder hohem Risiko nach International Prognostic Scoring System (IPSS) aufweisen, zugelassen [20]. Imatinib ist nur zur Behandlung von Erwachsenen mit myelodysplastischen/myeloproliferativen Erkrankungen (MDS/MPD) in Verbindung mit Genumlagerungen des PDGF-Rezeptors (platelet derived growth factor) zugelassen [19].

Epoetin alfa bzw. Epoetin zeta, Lenalidomid, Azacitidin und Imatinib kommen auf Grund der oben genannten Punkte somit nicht als Bestandteile der zVT im neuen AWG E von Luspatercept in Betracht.

Zusammenfassend lautet die zVT für alle Patient:innen im neuen AWG E von Luspatercept aus Sicht von BMS: **Eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie.**

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.

Die AWGs von Luspatercept, Epoetin alfa, Epoetin zeta, Lenalidomid, Azacitidin und Imatinib wurden der jeweiligen aktuellen Fachinformation entnommen. Die Informationen zur Festlegung der zVT entstammen der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA. Für gezielte Fragestellungen wurde jeweils eine orientierende Recherche in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed durchgeführt.

Aktuelle Leitlinien zur Therapie der MDS wurden in nationalen und internationalen Leitlinien-datenbanken recherchiert. Neben der aktuellen Onkopedia Leitlinie zur Behandlung der Myelodysplastischen Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome, MDS) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) wurden aktuell gültige Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) herangezogen.

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: März 2024 [Zugriff: 03.04.2024]. 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 myelodysplastic syndromes. [Zugriff: 17.10.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1331-public-summary-opinion-orphan-designation-recombinant-fusion-protein-consisting-modified-form_en.pdf.
3. European Medicines Agency - Committee for Orphan Medicinal Products (2020): Orphan Maintenance Assessment Report Reblozyl (luspatercept). [Zugriff: 28.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/reblozyl-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Luspatercept (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Mio.-Euro-Grenze: Myelodysplastische Syndrome mit transfusionsabhängiger Anämie, vorbehandelt). [Zugriff: 26.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6259/2023-11-02_AM-RL-XII_Luspatercept_D-946_BAnz.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome (MDS)). [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4666/2021-01-21_AM-RL-XII_Luspatercept_MDS_D-561_BAnz.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-296.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-060.

8. Janssen-Cilag GmbH (1994): ERYPO® FS 1000 I.E./0,5 ml / 2000 I.E./0,5 ml / 3000 I.E./0,3 ml / 4000 I.E./0,4 ml / 10 000 I.E./ml / 40 000 I.E./ml; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 26.10.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Pfizer Europe MA EEIG (2007): Retacrit® Injektionslösung in Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juli 2023 [Zugriff: 26.03.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2007): Revlimid® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: September 2023 [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. (2016): The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*; 127(20):2391-405.
12. Khoury JD, Solary E, Abal O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. (2022): The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*; 36(7):1703-19.
13. Steinmetz HT (2019): Analysen über das geplante Anwendungsgebiet (AWG) von Luspatercept bei Myelodysplastischen Syndromen (MDS) aus dem MDS-Register der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen (NIHO) in Deutschland.
14. Germing U (2024): Registerabfrage "Patientenzahlen und -Charakteristika in der Niedrigrisiko-MDS" Abschlussbericht.
15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) (2024): Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome, MDS). [Zugriff: 18.03.2024]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds/@_@guideline/html/index.html.
16. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) (2024): NCCN Guidelines Myelodysplastic Syndromes. Version 1.2024. [Zugriff: 14.02.2024]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1446>.
17. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U, et al. (2021): Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*; 32(2):142-56.
18. Bundesregierung (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 26.10.2023]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
19. Novartis Europharm Limited (2001): Glivec® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2023 [Zugriff: 26.03.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2008): VIDAZA® 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 26.03.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition

Der Begriff „myelodysplastische Syndrome“ umfasst eine Reihe von Erkrankungen des blutbildenden Systems im Knochenmark. In der aktualisierten Klassifikation der WHO aus dem Jahr 2022 wurden myelodysplastische Syndrome zu myelodysplastischen Neoplasien umbenannt, um einerseits den neoplastischen Charakter von MDS zu verdeutlichen und andererseits eine Harmonisierung mit der Terminologie der myeloproliferativen Neoplasien zu schaffen. Die gängige Abkürzung MDS wird jedoch beibehalten [1]. Entsprechend wurde auch die Onkopedia Leitlinie der DGHO aktualisiert [2]. Im vorliegenden Dossier wird analog zum genannten AWG in der Fachinformation von Luspatercept die Bezeichnung „myelodysplastische Syndrome“ bzw. die Abkürzung MDS verwendet.

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

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

Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung ist für die Therapieauswahl eine genaue Klassifikation der MDS, sowie die Einteilung entsprechend der individuellen Risikoprognose maßgeblich. Neben den krankheitsspezifischen Charakteristika von MDS haben insbesondere das Alter und das Vorliegen von Komorbiditäten Einfluss auf die individuelle Prognose der Patient:innen. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei circa 71-78 Jahren; MDS treten also verhältnismäßig spät im Leben auf [2, 5, 6].

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

Pathogenese der MDS

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

Gestörte Hämatopoese durch genetische Veränderungen in hämatopoetischen Stammzellen

Durch die sukzessive Akkumulation genomischer Schäden, wie chromosomale Aberrationen, DNA-Mutationen und epigenetische Modulationen in hämatopoetischen Stammzellen, kommt es zur Selektion und Ansammlung maligner Stammzellen [2]. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Punktmutationen in Genen des RNA-Splicing-Apparats, der DNA-Modifizierung, der Chromatinregulation und der zellulären Signaltransduktion [9-13]. Diese Mutationen können bei ca. 90 % der Patient:innen nachgewiesen werden und verleihen den malignen Zellen einen selektiven Überlebens- und Proliferationsvorteil gegenüber den gesunden hämatopoetischen Stammzellen. Dadurch wird die normale Bildung von Blutzellen (gesunde Hämatopoese) schrittweise durch die klonale Ausbreitung der malignen Zellen verdrängt [10-12].

Ein verändertes Mikromilieu im Knochenmark begünstigt die Expansion maligner Zellen

Neben diesen genetischen Faktoren spielt auch das Mikromilieu im Knochenmark eine Rolle in der Pathogenese der MDS. Es wird angenommen, dass eine aberrante Knochenmarkumgebung die klonale Expansion von malignen Zellen gegenüber normalen hämatopoetischen Stammzellen begünstigt [12, 14]. Gleichzeitig verstärken die malignen Zellen die Dysregulation des Mikromilieus durch eine aberrante Zytokin-Expression, sodass es zu einem positiven Feedback-Mechanismus kommt und die Progression der Erkrankung weiter vorangetrieben wird [14-18].

Immunmodulatorische Prozesse begünstigen die Pathogenese der MDS

Darüber hinaus scheinen immunologische Prozesse die Pathogenese von MDS weiter zu unterstützen. Während der frühen Phasen der Erkrankung (Niedrigrisiko-MDS) kommt es zu einer Aktivierung des angeborenen Immunsystems. Verschiedene proinflammatorische Zytokine wie TNF- α (Tumour Necrosis factor- α) und Interleukin-(IL-) 6 werden ausgeschüttet und induzieren den frühzeitigen Zelltod von myeloischen Vorläuferzellen [19]. Dadurch wird der Mangel reifer Blutzellen bei Niedrigrisiko-MDS verstärkt. Im weiteren Verlauf der Erkrankung

kommt es zu einer Immuntoleranz, welche durch die Reduktion der Expression proinflammatorischer Zytokine und eine vermehrte Produktion antiinflammatorischer Zytokine, wie IL-10, gekennzeichnet ist. Infolgedessen wird das Immunsystem unterdrückt und die Expansion maligner Zellen weiter unterstützt. Dieser Wechsel in der Immunüberwachung kann die jeweiligen zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse und die mögliche Progression von Niedrigrisiko- zu Hochrisiko-MDS begünstigen [19-22].

Fazit

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

Ursachen und Risikofaktoren der MDS

Bei einem überwiegenden Teil der MDS-Patient:innen ist der ursprüngliche Auslöser der Erkrankung nicht sicher nachweisbar (primäre/*de novo* MDS) [2, 23]. Es wird angenommen, dass sich bestimmte molekular-, epi- und zytogenetische Mutationen sukzessiv in hämatopoetischen Stammzellen ansammeln und die Entstehung der MDS auslösen.

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

Klassifikation der MDS

Die Klassifikation der MDS und die Prognoseabschätzung (Risikostratifizierung) dienen der optimalen Steuerung der Therapie. Sowohl das Vorliegen bestimmter Karyotypen oder Blastenanteile als auch die Einteilung in Abhängigkeit der Prognose (Risikostratifizierung) in die Risikogruppen Niedrigrisiko-MDS und Hochrisiko-MDS werden bei der Therapiefindung berücksichtigt und können maßgeblichen Einfluss auf den Behandlungserfolg der Erkrankung haben.

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

Klassifikation der World Health Organization 2016

Die MDS-Diagnostik ist eine Ausschlussdiagnose, d. h. andere Krankheitsursachen für Zytopenien müssen anhand von biologischen Kennzeichen und anamnestischen Angaben ausgeschlossen werden [2]. Demnach sind für die einwandfreie Diagnostik und Klassifikation der MDS Blut- und Knochenmarkuntersuchungen unabdingbar.

Unter Berücksichtigung der Zytomorphologie und Zytogenetik des Blutes und des Knochenmarks werden nach dem Klassifikationssystem der World Health Organization (WHO) aus dem Jahr 2016 acht verschiedene MDS-Subtypen unterschieden [24, 25]. Tabelle 3-1 gibt einen Überblick über die verschiedenen Subtypen, die anhand der Anzahl an Dysplasien und Zytopenien, dem prozentualen Anteil an RS in den erythroiden Zellen und an Blasten (unreife myeloische Zellen) im Knochenmark und peripheren Blut, sowie genetischen Veränderungen definiert werden [2]. Als RS werden abnorme Erythrozyten bezeichnet, die sich durch ringförmig um den Zellkern abgelagerte Eiseneinschlüsse auszeichnen [24].

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

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

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

MDS-Entität	Anzahl Dysplasien	Anzahl Zytopenien	Vorliegen und Anteil an RS in erythroiden Zellen	Blastenanteil im KM und PB	Karyotyp
MDS mit isolierter del(5q)	1-3	1-2	jegliche	KM: < 5 % PB: < 1 % keine Auerstäbchen	del(5q) isoliert oder mit einer zusätzlichen Anomalie außer -7 oder del(7q)
MDS-EB MDS-EB-1	0-3	1-3	jegliche	KM: 5–9 % oder PB: 2–4 % keine Auerstäbchen	jegliche (ohne Einschränkung)
MDS-EB-2	0-3	1-3	jegliche	KM: 10–19 % oder PB: 5–19 % oder Auerstäbchen	jegliche (ohne Einschränkung)
MDS, unklassifizierbar mit 1 % peripheren Blasten	1-3	1-3	jegliche	KM: < 5 % PB: = 1 % ^b keine Auerstäbchen	jegliche (ohne Einschränkung)
mit SLD und Panzytopenie	1	3	jegliche	KM: < 5 % PB: < 1 % keine Auerstäbchen	jegliche (ohne Einschränkung)
basierend auf definierenden zytogenetischen Veränderungen	0	1-3	< 15 % ^c	KM: < 5 % PB: < 1 % keine Auerstäbchen	MDS definierende Anomalie
<p>a: bei Vorliegen einer SF3B1-Mutation (Neuerung der WHO-Klassifikation 2016)</p> <p>b: 1 % periphere Blasten müssen zu mindestens zwei separaten Zeitpunkten bestimmt worden sein</p> <p>c: Fälle mit $\geq 15\%$ RS haben definitionsgemäß eine signifikante Dyserythropoese und sind daher MDS-RS-SLD</p> <p>EB: excess blasts (Blastenexzess); KM: Knochenmark; MDS: Myelodysplastische Syndrome, seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); MDS-MLD: MDS With Multilineage Dysplasia (MDS mit Mehrlinien-Dysplasie); MDS-SLD: MDS With Single Line Dysplasia (MDS mit Einlinien-Dysplasie); PB: peripheres Blut; RS: Ringsideroblasten; SF3B1: Splicing Factor 3B Subunit 1; WHO: World Health Organization</p>					

Das vorliegende AWG E von Luspatercept bezieht sich auf die Anwendung bei erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne RS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind. Gemäß WHO-Klassifikation 2016 sind somit Patient:innen mit Einlinien-Dysplasie (MDS-SLD, MDS With

Single Line Dysplasia) und Patient:innen mit Mehrlinien-Dysplasie (MDS-MLD, MDS With Multilineage Dysplasia) vom neuen AWG E umfasst [24].

Patient:innen mit MDS-SLD und MDS-MLD lassen sich auch als Patient:innen ohne RS bzw. als RS-negative Patient:innen zusammenfassen, da für diese Patient:innen ein geringer Anteil der RS an der Gesamtzahl erythroider Zellen im Knochenmark $< 15\%$ bzw. $< 5\%$ bei Vorliegen einer Splicing Factor 3B Subunit 1- (SF3B1-) Mutation charakteristisch ist. Zudem zeichnen sich diese Patient:innen durch einen Blastenanteil $< 5\%$ bzw. $< 1\%$ im Knochenmark bzw. peripheren Blut, sowie durch fehlende Auerstäbchen und eine ausgeschlossene del(5q)-Anomalie aus [24]. Im Gegensatz zu RS-positiven Patient:innen handelt es sich bei RS-negativen Patient:innen um eine heterogene Patientengruppe mit gleichzeitig auftretenden unterschiedlichen Genmutationen, die ein höheres Risiko für eine Progression der Erkrankung in eine Hochrisiko-MDS bzw. AML aufweist und insgesamt ein kürzeres Gesamtüberleben zeigt [7, 8].

Patient:innen mit RS bzw. RS-positive Patient:innen bilden laut WHO-Klassifikation 2016 hingegen eine eigene Untergruppe der MDS (MDS-RS, MDS With Ring Sideroblasts), die sich in Einlinien-Dysplasie (MDS-RS-SLD, MDS With Ring Sideroblasts And Single Lineage Dysplasia) und Mehrlinien-Dysplasie (MDS-RS-MLD, MDS With Ring Sideroblasts And Multilineage Dysplasia) unterteilt¹ [24]. Als MDS-RS werden solche Patient:innen klassifiziert, deren Anteil der RS an der Gesamtzahl erythroider Zellen im Knochenmark $\geq 15\%$ bzw. $\geq 5\%$ bei Vorliegen einer SF3B1-Mutation ist, sowie $< 5\%$ bzw. $< 1\%$ Blasten im Knochenmark bzw. peripheren Blut vorliegen, keine Auerstäbchen vorhanden sind und eine del(5q)-Anomalie ausgeschlossen ist [24].

Patient:innen mit oder ohne RS, die durch das Vorliegen einer isolierten del(5q)-Anomalie charakterisiert sind, werden der eigenständigen Untergruppe der Patient:innen mit MDS del(5q) zugeordnet und sind vom vorliegenden AWG E von Luspatercept als separate Krankheitsentität abzugrenzen [24]. Dies gilt auch, wenn sie aufgrund ihrer übrigen Kennzeichen als MDS-SLD oder MDS-MLD einzuordnen wären.

Update der Klassifikation der World Health Organization 2022

Die Klassifikation der WHO wurde im Jahr 2022 aktualisiert [1]. In der neuen WHO-Klassifikation wurden myelodysplastische Syndrome zu myelodysplastischen Neoplasien umbenannt, um einerseits den neoplastischen Charakter von MDS zu verdeutlichen und andererseits eine Harmonisierung mit der Terminologie der myeloproliferativen Neoplasien zu schaffen. Die gängige Abkürzung MDS wird jedoch beibehalten. Die aktualisierte Klassifikation der WHO wird in der aktuellen Onkopedia Leitlinie der DGHO mit Stand Februar 2024 übernommen [2].

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

In der aktuellen WHO-Klassifikation werden die MDS-Entitäten in zwei große Gruppen unterteilt: 1) genetisch definierte MDS und 2) morphologisch definierte MDS (siehe Tabelle 3-2). Als genetisch definierte MDS werden (i) MDS mit niedrigen Blasten und isolierter del(5q)-Anomalie, (ii) MDS mit niedrigen Blasten und SF3B1-Mutation und (iii) MDS mit bi-allelicher TP53 Inaktivierung genannt. Die morphologischen Kriterien für MDS wurden vereinheitlicht und die Anzahl an MDS-Entitäten insgesamt reduziert. Die hypoplastische MDS (MDS-h) wird in der WHO-Klassifikation 2022 erstmalig als eigenständige Entität definiert [1]. Weitere Änderungen betreffen die nun optionale Einteilung in Einlinien- und Mehrlinien-Dysplasien und den Wegfall der Kategorie „unklassifizierbare MDS“ [1]. Die spezifische Einteilung in Abhängigkeit des RS-Status aus der WHO-Klassifikation 2016 wurde ebenfalls im Hinblick auf eine genetische Charakterisierung der Patientengruppe angepasst.

Tabelle 3-2: Klassifikation von MDS gemäß WHO-Klassifikation 2022 [1, 2]

	Blastenanteil	Zytogenetik	Mutation
Genetisch definierte MDS			
MDS mit niedrigen Blasten und isolierter Deletion (5q)	< 5 % KM < 2 % PB	Deletion (5q) isoliert oder mit 1 anderen Anomalie außer Monosomie 7 oder Deletion (7q)	SF3B1, TP53 möglich 2 Subtypen a) MDS del(5q) mit mono-allelicher TP53 Mutation b) MDS del(5q) mit SF3B1-Mutation
MDS mit niedrigen Blasten und SF3B1 Mutation ^a	< 5 % KM < 2 % PB	Keine Deletion (5q), keine Monosomie 7, kein komplex aberranter Karyotyp	SF3B1
MDS mit bi-allelicher TP53 Inaktivierung	jeglicher	Typischerweise hoch komplex aberrant mit >3 Aberrationen	2 oder mehr TP53 Mutationen oder 1 Mutation + Verlust der Kopienzahl von TP53 ^e
Morphologisch definierte MDS^b			
<u>MDS mit niedrigen Blasten</u>			
MDS mit niedrigen Blasten ^c	< 5 % KM < 2 % PB	-	-
MDS, hypoplastisch ^d	< 5 % KM < 2 % PB	-	-
<u>MDS mit erhöhten Blasten</u>			
MDS mit erhöhten Blasten-1	5-9 % KM, und/oder 2-4 % PB	-	-
MDS mit erhöhten Blasten-2	10-19 % KM und/oder 5-19 % PB	-	-
MDS mit Fibrose	5-19 % KM, und/oder 5-19 % PB	-	-
a: Nachweis von ≥ 15 % RS kann den Nachweis einer SF3B1-Mutation ersetzen. Alternative Bezeichnung: MDS mit niedrigen Blasten und Ringsideroblasten. b: ≥ 10 % Dysplasiezeichen in mindestens einer Zelllinie c: 2 Typen: MDS mit niedrigen Blasten und single lineage dysplasia (MDS-0-SLD); MDS mit niedrigen Blasten und multi			

	Blastenanteil	Zytogenetik	Mutation
lineage dysplasia (MDS-0-MLD) d: ≤ 25 % histologische Knochenmarkzellularität, altersadaptiert e: Kopienzahlverlust entweder zytogenetisch (durch Bänderungsanalyse oder FISH darstellbare 17p-Deletion) oder Kopienzahl-neutraler Verlust der Heterozygotie (darstellbar mittels Array-Analysen oder spez. NGS-Verfahren). Bei einer VAF von 50% oder höher besteht ebenfalls eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine biallelische TP53-Inaktivierung. KM: Knochenmark; MDS: Myelodysplastische Syndrome, seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); MDS-MLD: MDS With Multilineage Dysplasia (MDS mit Mehrlinien-Dysplasie); MDS-SLD: MDS With Single Line Dysplasia (MDS mit Einlinien-Dysplasie); PB: peripheres Blut; RS: Ringsideroblasten; WHO: World Health Organization			

Zusammenfassend soll die neue WHO-Klassifikation zukünftig eine präzisere Einteilung der MDS-Entitäten bei zunehmender Berücksichtigung genetischer Parameter ermöglichen. Aktuell hat die WHO-Klassifikation 2022 die bisher gültige Klassifikation aus dem Jahr 2016 im klinischen Alltag und im Rahmen von klinischen Studien jedoch noch nicht standardmäßig abgelöst. Durch die Aktualisierung der WHO-Klassifikation im Jahr 2022 ergeben sich keine Änderungen für die Zielpopulation (Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS). Die Zielpopulation von Luspatercept wird nach der WHO-Klassifikation 2022 als „MDS mit niedrigen Blasten“ beschrieben.

Risikostratifizierung der MDS

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

Als validierte Instrumente zur Risikostratifizierung stehen das International Prognostic Scoring System (IPSS) und dessen weiterentwickelte Version, das IPSS-R (IPSS-revised), sowie das kürzlich entwickelte molekulare IPSS (IPSS-M) zur Verfügung [2-4, 7, 8, 26-28]. Das IPSS-R ist eine Weiterentwicklung des 1997 entwickelten IPSS und ermöglicht durch Berücksichtigung weiterer seltener Karyotypen und einer stärkeren Differenzierung der ursprünglichen Kriterien (Zytopenie(n), chromosomale Veränderungen und Gehalt an Knochenmarkblasten) eine detailliertere Einteilung der MDS-Patient:innen und damit eine genauere Abschätzung der Prognose (vgl. Tabelle 3-3) [7]. Das IPSS-M berücksichtigt neben den hämatologischen und zytogenetischen Parametern (medullärer Blastenteil, Thrombozytenzahl, Hämoglobin-(Hb-) Wert und zytogenetische Risikokategorie gemäß IPSS-R) auch molekulargenetische Veränderungen aus individuellen Genomanalysen in der Risikostratifizierung und erlaubt so die

Berechnung eines personalisierten Risikoscores, wobei der Mutationsstatus von insgesamt 31 Genen einbezogen wird [8]. Darüber hinaus definiert das IPSS-M sechs klar separierte Risikogruppen und verbessert die prognostische Unterscheidung bei MDS-Patient:innen erheblich [8, 29]. In Anlehnung an die aktualisierten WHO-Kriterien 2022 wurde die deutsche DGHO-Leitlinie (Stand Februar 2024) ebenfalls überarbeitet; während das IPSS hier nicht mehr berücksichtigt wird, kommt dem IPSS-M, welches als präzises Instrument zur Risikostratifizierung beschrieben wird, eine immer größere Bedeutung zu [2]. Molekulare Analysen sind jedoch keine Voraussetzung für die prognostische Einschätzung und werden nicht standardmäßig durchgeführt, weshalb das IPSS-R derzeit noch der meistverwendete Prognose-score für MDS-Patient:innen ist [30]. Das IPSS-R wird als globaler Standard sowohl in der klinischen Praxis als auch bei der Planung klinischer Studien eingesetzt.

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

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

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

Niedrigrisiko-MDS

Gemäß IPSS-R lassen sich Patient:innen mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko als Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen zusammenfassen [2-4]. In der Praxis hat es sich bewährt MDS-Erkrankungen bis zu einem Score von 3,5 Punkten als Niedrigrisiko-MDS zusammenzufassen [30]. Als Niedrigrisiko-MDS werden frühe Phasen der MDS klassifiziert, die insbesondere durch einen verfrühten und vermehrten Zelltod myeloischer Progenitorzellen gekennzeichnet sind, welche sich vor allem in peripheren Zytopenien bei gleichzeitig zellreichem Knochenmark widerspiegeln. Im Vordergrund der Erkrankung stehen entsprechend die Zytopenien und die damit verbundenen Symptome, weniger das Risiko einer Progression in eine AML. Bei ca. 70-80 % der Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen manifestiert sich die ineffektive Hämatopoese zuerst als Anämie infolge eines Erythrozyten-Reifungsdefekts [2].

Das mediane Gesamtüberleben bei Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS liegt bei drei bis neun Jahren [7, 30]. Die mediane Zeit, bis zu der 25 % der MDS-Patient:innen mit niedrigem Risiko gemäß IPSS-R eine Progression in eine AML erfahren können, beträgt ca. 10 Jahre und mit intermediärem Risiko ca. 3 Jahre. Für Patient:innen mit sehr niedrigem Risiko gemäß IPSS-R liegen bisher keine abschließenden Schätzungen vor, das 25 %-Quartil der Zeit bis zur AML-Progression liegt nach jetzigem Stand bei mindestens 14,5 Jahren [7].

Die Behandlung bei Niedrigrisiko-MDS zielt deshalb primär auf die Verminderung der Anämie-assoziierten Morbidität, die Reduktion bzw. Vermeidung von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten (EK) sowie die damit verbundene Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität und Autonomie der Patient:innen ab [2, 31].

Hochrisiko-MDS

Gemäß IPSS-R lassen sich Patient:innen mit hohem und sehr hohem Risiko als Hochrisiko-MDS-Patient:innen zusammenfassen. Als Hochrisiko-MDS werden in der Praxis Erkrankungen mit einem Score von mindestens 4 Punkten gewertet (dazu gehören die IPSS-R-Risikogruppen intermediär ab 4 Punkten, hoch und sehr hoch) [30].

Bei Hochrisiko-MDS ist die Proliferation der malignen Stammzellen verstärkt, was in einer zunehmenden Verdrängung der normalen Hämatopoese und einer starken Expansion unreifer myeloischer Zellen (Blasten) resultiert [30]. Das Risiko einer Progression in eine AML ist entsprechend erhöht. MDS und AML bilden ein biologisches Kontinuum. Ab einem Blastenanteil von ≥ 20 % im peripheren Blut oder im Knochenmark liegt eine AML vor [24]. Das mediane Gesamtüberleben ist bei diesen Patient:innen entsprechend deutlich kürzer und liegt bei Patient:innen mit hohem und sehr hohem Risiko gemäß IPSS-R bei jeweils 1,6 und 0,8 Jahren [7]. Der Anteil an Hochrisiko-MDS-Patient:innen, deren Erkrankung in eine AML voranschreitet liegt bei ca. 15-25 % [5, 32, 33]. Die Behandlung zielt dementsprechend primär auf eine Verlängerung der Lebenszeit und Vermeidung der Progression in eine AML ab.

Das vorliegende AWG E von Luspatercept umfasst ausschließlich die Therapie von Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS. Hochrisiko-MDS-Patient:innen sind somit nicht vom vorliegenden AWG E umfasst.

Klinisches Bild/natürlicher Verlauf der Niedrigrisiko-MDS

Symptomatische Anämie infolge einer ineffektiven Erythropoese

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

Bei einer Anämie ist die Anzahl der Erythrozyten und/oder deren Sauerstoff-transportierende Funktion vermindert [34]. Das Ausmaß der Anämie lässt sich anhand des Hb-Wertes beurteilen. Der Verdacht auf eine Anämie besteht, wenn die normalen Hb-Richtwerte (< 12,0 g/dl bei Frauen und < 13,0 g/dl bei Männern) unterschritten werden [35, 36]. Bis zu 80 % der Patient:innen haben bei Erstdiagnose einen Hb-Wert < 10 g/dl [37]. Für Patient:innen kann sich eine Anämie in einer Vielzahl an Symptomen, wie allgemeine körperliche Schwäche und verminderte Leistungsfähigkeit etc., bemerkbar machen, welche insbesondere vor dem Hintergrund, dass MDS eine Erkrankung des Alters ist, oftmals unspezifisch erscheinen [23]. Zu diesem Zeitpunkt weist ein Großteil der Patient:innen bereits weitere Komorbiditäten auf, darunter insbesondere Diabetes, Herzinsuffizienz und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (chronic pulmonary disease [COPD]) [38].

Die Abgrenzung der Anämie-Symptomatik von den Symptomen der Komorbiditäten und den altersbedingt auftretenden Symptomen ist daher insbesondere bei den MDS-Patient:innen erschwert. Aufgrund der teils unspezifischen Krankheitssymptome werden MDS-Patient:innen häufig verspätet diagnostiziert und in Folge dessen nicht ausreichend therapiert [31]. Des Weiteren kann die chronische Anämie, bedingt durch das hohe Alter und dem Vorliegen von Komorbiditäten, für dieses Patientenkollektiv besonders gefährlich sein und diese auch weiter verstärken [2]. Beispielsweise haben alte und komorbide MDS-Patient:innen ein höheres Risiko für Stürze mit Knochenbrüchen als Resultat typischer Anämie-Symptome.

Typische Anämie-bezogene Symptome, die sowohl die Lebensqualität als auch den Gesundheitszustand und die Leistungsfähigkeit der MDS-Patient:innen beeinträchtigen können, sind Atemnot unter Belastung (Belastungsdyspnoe und Tachypnoe), allgemeine körperliche Schwäche (Fatigue), Herzrasen (Tachykardie), Kopfschmerzen, pulssynchrone Ohrengeräusche, Appetitlosigkeit, gastrointestinale Beschwerden, Sehstörungen und Verwirrungszustände [2]. Durch eine mögliche Verstärkung der Anämie im natürlichen Verlauf, indiziert durch einen absinken Hb-Wert, kann sich auch die Anämie-Symptomatik verschlechtern. Je niedriger der Hb-Wert, desto stärker treten die Symptome einer Anämie auf und desto schlechter ist die Lebensqualität der MDS-Patient:innen. Eine Erhöhung des Hb-Werts geht entsprechend mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher [39-44].

Darüber hinaus ist die Anämie mit vermehrten Komplikationen, darunter verstärkten Symptomen einer Herz- oder zerebrovaskulären Insuffizienz oder koronaren Herzerkrankung, schlechteren Krankheitsverläufen und einer erhöhten Mortalität assoziiert [5, 45].

Infektionen und Blutungen infolge von Neutropenie bzw. Thrombozytopenie

Weitere Manifestationen von MDS neben der Anämie können Infektionen und selten auch Blutungen infolge einer Neutropenie bzw. Thrombozytopenie sein [2, 46]. Die Wahrscheinlichkeit

des Auftretens einer Neutropenie bei Diagnosestellung liegt bei Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen bei circa 15-20 % [47]. Wiederkehrende Infektionen aufgrund einer Neutropenie betreffen vor allem das Bronchialsystem oder die Haut und können durch weitere Faktoren, wie Komorbiditäten, Eisenüberladung und andere immunsuppressive Faktoren im Rahmen der Erkrankung, begünstigt werden [2, 47]. Eine Thrombozytopenie wird bei etwa der Hälfte der Patient:innen bei Erstdiagnose festgestellt. Insgesamt treten Thrombozytopenien damit bei ca. 50 % der Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS auf, von denen etwa 10 % als schwer einzustufen sind [48]. Blutungskomplikationen sind selten. Zumeist manifestiert sich eine Thrombozytopenie in Zahnfleischbluten, Petechien und Hämatomen nach Bagatelltraumen. Bei ca. 10 % der Patient:innen kommt es zu schweren Blutungen u. a. im Gastrointestinaltrakt, dem Bereich der ableitenden Harnwege, der Retina oder im Zentralnervensystem [2].

Ein Teil der Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen erleidet eine Progression der Erkrankung zur Hochrisiko-MDS, wobei die gesunde Hämatopoese zunehmend durch die Expansion maligner Zellen und Verstärkung der Zytopenie(n) verdrängt wird [30]. Dadurch kann sich der klinische Zustand der Patient:innen im Verlauf der Zeit verschlechtern. Entsprechend können sich sowohl die Prognose als auch das Therapieziel im Verlauf der Erkrankung ändern. Trotz dieses progredienten Verlaufs zu Hochrisiko-MDS kann Niedrigrisiko-MDS über mehrere Jahre stabil verlaufen und geht somit nicht zwangsläufig in eine AML über. Andererseits können Patient:innen auch direkt mit Hochrisiko-MDS diagnostiziert werden.

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß aktueller Fachinformation von Reblozyl® mit Stand März 2024 lautet das zugelassene Indikationsgebiet von Luspatercept in der MDS: „Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]).“ [49]

Demnach besteht die Zielpopulation von Luspatercept grundsätzlich aus erwachsenen Patient:innen, die an einer Anämie infolge einer Niedrigrisiko-MDS-Erkrankung leiden und transfusionsabhängig sind. Die Zielpopulation des zu bewertenden AWG E umfasst jedoch ausschließlich erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.

Das AWG E von Luspatercept umfasst somit Patient:innen mit folgenden Charakteristika:

- Niedrigrisiko-MDS, d. h. Patient:innen mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß IPSS-R-Risikostratifizierung
- Transfusionsabhängigkeit, d. h. Patient:innen, die auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen sind
- MDS ohne Ringsideroblasten

- Patient:innen, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

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.

Die primären Therapieziele im vorliegenden AWG E von Luspatercept bei erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, sind die Verminderung der Anämie-assoziierten Morbidität, die Reduktion bzw. Vermeidung von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten (EK) sowie die damit verbundene Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität und der Autonomie der Patient:innen [2, 31].

Im Folgenden werden die Krankheitslast, die wenigen vorhandenen Therapieoptionen sowie der daraus resultierende therapeutische und gesellschaftliche Bedarf für die Anwendung von Luspatercept im vorliegenden AWG E näher erläutert.

Hohe Krankheitslast und verringerte Lebensqualität in der Niedrigrisiko-MDS

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

Das Kernsymptom der Anämie, die Fatigue, sowie die weiteren häufig auftretenden Anämiebedingten Symptome, wie Herzrasen, Kopfschmerzen und Atemnot unter Belastung, beeinträchtigen die MDS-Patient:innen stark in ihrer Lebensqualität und Leistungsfähigkeit [50]. Die Patient:innen fühlen sich dabei oft zu kraftlos und zu müde, um ganz alltägliche Aufgaben zu erfüllen [51]. Um dieser Erschöpfung entgegenzuwirken, entwickeln die Patient:innen verschiedene Anpassungsstrategien im Alltag [52]. Hierzu zählen häufiger Mittagsschlaf und ein kraftsparendes Verhalten im Alltag der Patient:innen.

Aufgrund dieser Anpassungsstrategien und Beeinträchtigungen im Alltag sind die Patient:innen häufig in ihrem Sozialleben eingeschränkt. Da die Patient:innen durch ihre fehlende Kraft und Energie ihren gewohnten sozialen und körperlichen Aktivitäten nicht nachkommen können, nehmen die Patient:innen häufig eine neue Rolle in ihrem sozialen Umfeld ein [53]. Hinzu

kommt, dass die Patient:innen aufgrund ihrer ständigen Erschöpfung verstärkt auf die Hilfe von Angehörigen und Freunden angewiesen sind. [51]. Die Angehörigen und Freunde der Patient:innen stellen dabei einerseits eine wichtige Unterstützung dar, damit die Patient:innen beispielsweise die häufigen Arzttermine wahrnehmen können. Andererseits können die Angehörigen und Freunde die Erkrankung u. U. nicht verstehen oder die Auswirkungen und Alltagsbestimmenden Einschränkungen nicht nachvollziehen, sodass die MDS-Patient:innen durch das fehlende Verständnis über die schwerwiegende Erkrankung zusätzlich emotional belastet werden [53, 54]. Diese sozialen Einschränkungen, aber auch allein die Diagnose mit MDS als eine chronische und progrediente Erkrankung sorgen für Angstzustände und Stress bei den Patient:innen [53]. Diese können sich wiederum in Form von Schlaf- und Konzentrationsstörungen äußern. Zudem können die eingeschränkte körperliche Aktivität, das fehlende Verständnis über die Erkrankung und Zukunftsängste über den weiteren Verlauf der Erkrankung zu Depressionen führen [40, 53].

Bedingt durch das erhöhte Alter der MDS-Patient:innen sowie das Vorliegen diverser Komorbiditäten kann die chronische Anämie insbesondere für dieses Patientenkollektiv besonders gefährlich und entsprechend einschränkend sein. So können die Anämie-bedingten Symptome wie Fatigue oder Kopfschmerzen ebenfalls durch das erhöhte Alter der Patient:innen, deren Vorerkrankungen, wie Herzinsuffizienz oder chronische Niereninsuffizienz, oder bestehende Behandlungen erklärt werden [55]. Daraus folgt, dass eine vorliegende Anämie im hohen Alter erst spät mit MDS assoziiert wird und die zugrundeliegende Niedrigrisiko-MDS somit erst spät therapiert werden kann. Unter Berücksichtigung des erhöhten Alters stellt die Anämie ein besonders schwerwiegendes Symptom dar, da sie zu einer erhöhten Sturzhäufigkeit mit Fraktur-gefahr, zu verminderter Kognition und einem verkürzten Überleben führt [2]. Darüber hinaus ist die Anämie mit vermehrten Komplikationen, darunter verstärkten Symptomen, einer Herz- oder zerebrovaskulären Insuffizienz, koronaren Herzerkrankung oder schlechteren Krankheitsverläufen assoziiert [5, 45].

Zusammenfassend leiden Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen unter einer hohen Krankheitslast in Folge der beschriebenen Anämie-assoziierten Symptome und der verminderten Lebensqualität.

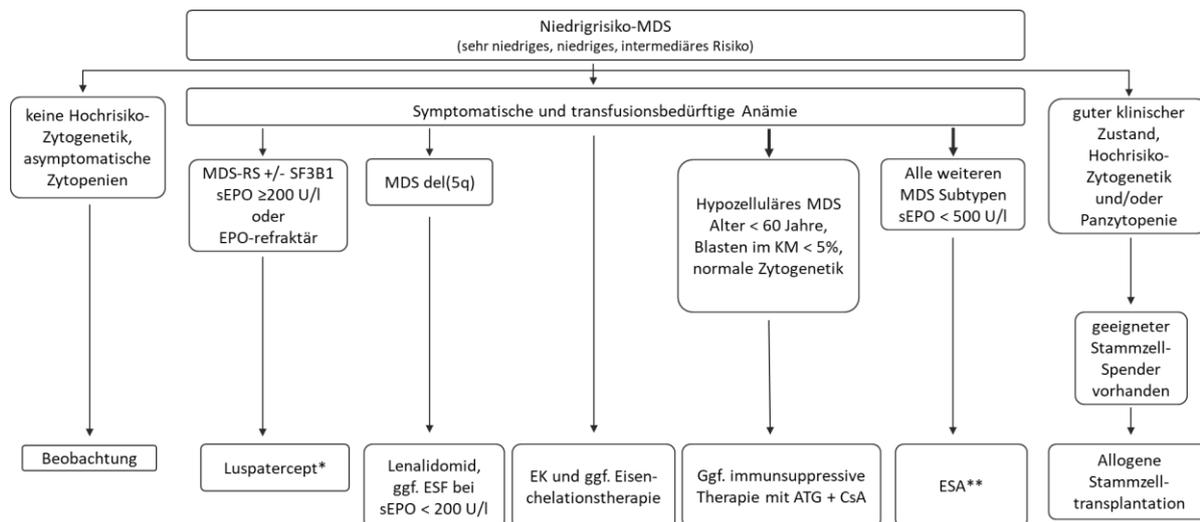
Therapieoptionen in der Niedrigrisiko-MDS

Die Therapie von MDS richtet sich hauptsächlich nach der Risikokonstellation (Niedrigrisiko- vs. Hochrisiko-MDS) und der Zytogenetik der Patient:innen [31]. Die konkreten Therapieziele der Behandlung von MDS werden zudem durch die Krankheitsprognose, die bereits bestehenden Komplikationen und Risiken (z. B. Alter und Komorbiditäten) sowie den Wunsch der Patient:innen beeinflusst [1, 2]. In den meisten Fällen (ca. 70-80%) stellt die symptomatische Anämie die erste Indikation für therapeutische Maßnahmen dar [2]. Auch wenn der Beginn der Erkrankung aufgrund geringgradiger Zytopenie(n) asymptomatisch verlaufen kann, werden die meisten Patient:innen im Verlauf der Erkrankung schnell therapiebedürftig, d. h. die Patient:innen können aufgrund des progressiven Charakters der Erkrankung EK-Transfusionen erfordern bzw. sogar transfusionsabhängig werden.

Daher stellen die Verminderung der Anämie-assoziierten Morbidität, die Reduktion bzw. Vermeidung von EK-Transfusionen sowie die damit verbundene Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität und der Autonomie der Patient:innen die primären Therapieziele in der Niedrigrisiko-MDS dar.

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

Der Therapiealgorithmus bei Niedrigrisiko-MDS richtet sich primär nach dem individuellen Risikoprofil, der Symptomatik und Zytogenetik der Patient:innen und adressiert dabei in der Regel insbesondere die vorliegende symptomatische Anämie.



Eigene Abbildung gemäß Onkopedia DGHO-Leitlinie [2];

*: für die Behandlung von Patient:innen mit MDS-RS (< 5 % KM-Blasten, ≥ 15 % Ringsideroblasten im KM bzw. ≥ 5 % Ringsideroblasten im KM und SF3B1-Mutation) wird Luspatercept empfohlen; **zugelassen bis zu einem sEPO-Spiegel < 200 U/l; SF3B1+ (positiv): Mutation im SF3B1-Gen, SF3B1- (negativ): keine Mutation im SF3B1-Gen (Wildtyp)
ATG: Antithymozytenglobulin; CsA: Cyclosporin A; EK: Erythrozytenkonzentrat; ESA: Erythropoese stimulierende Agenzien; KM: Knochenmark; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); MDS-RS: MDS mit Ringsideroblasten; sEPO: Serum-Erythropoetin; SF3B1: Splicing Factor 3B Subunit 1

Abbildung 3-1: Therapiealgorithmus der Niedrigrisiko-MDS

Das vorliegende AWG E von Luspatercept umfasst erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS, die weder für den Ansatz des abwartenden Beobachtens (watch and wait) noch zum jetzigen Zeitpunkt für eine potenziell kurative Therapie, d. h. die allogene Stammzelltransplantation (alloSZT), infrage kommen. Die medizinischen Leitlinien empfehlen für Patient:innen mit symptomatischer und transfusionsbedürftiger Anämie eine Behandlung mit EK-Transfusionen ggf. in Kombination mit einer

Chelattherapie sowie für Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel < 500 U/l die Behandlung mit ESA ggf. in Kombination mit Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) [2].

Für Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen im AWG E von Luspatercept kommt eine Behandlung mit ESA jedoch nicht (mehr) in Betracht, da die Patient:innen bereits auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind. Daher liegt der Fokus auf einer supportiven Therapie mit EK-Transfusionen mit dem Ziel die auftretenden Zytopenie(n), insbesondere die Anämie, temporär zu lindern.

Weiterhin abzugrenzen sind zytogenetische MDS-Subtypen mit eigenen, speziellen Therapieempfehlungen. Explizit für Patient:innen mit MDS del(5q) wird in den Leitlinien eine Therapie mit Lenalidomid empfohlen [2]. Lenalidomid ist zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie infolge MDS mit Niedrig- oder Intermediär-1-Risiko mit einer del(5q)-Anomalie zugelassen, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind [56]. MDS del(5q) ist gemäß WHO-Klassifikation 2016 und 2022 eine klar von anderen MDS-Subtypen abzugrenzende Krankheitsentität, die in Deutschland bei vergleichsweise wenigen Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen auftritt [1, 24, 57, 58]. Da MDS del(5q) eine separate Krankheitsentität darstellt und vom vorliegenden AWG E abzugrenzen ist, stellt Lenalidomid keine geeignete Therapieoption dar und wird im Folgenden nicht weiter berücksichtigt [2, 59]. Eine ausführliche Erläuterung zum Ausschluss von Lenalidomid als Therapieoption für die Patient:innen im vorliegenden AWG E findet sich im Abschnitt 3.1.2 des Moduls.

In aktuellen Leitlinien werden bei MDS-h, welche gemäß neuer WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2022 einen weiteren klar abzugrenzenden Krankheitstyp darstellt, die Immunsuppressiva Antithymozytenglobulin (ATG) und Cyclosporin A (CsA) empfohlen. Diese sind in Deutschland zur Behandlung der MDS nicht zugelassen und kommen daher allenfalls als Off-Label-Therapie zum Einsatz [2]. Zudem sind die höchsten Ansprechraten bei relativ jungen MDS-Patient:innen (< 60-65 Jahren) mit geringer, nicht länger als seit zwei Jahren bestehender Transfusionsabhängigkeit, einem Blastenanteil $\leq 5\%$ oder hypozellulärem Knochenmark und positivem Histokompatibilitätsantigen-DR15 (HLA-DR15) zu erwarten [2-4, 60]. Eine immunsuppressive Therapie ist somit nur einem sehr kleinen, definierten Patientenkollektiv vorbehalten [61]. Da MDS-h als eigene Krankheitsentität vom vorliegenden AWG abzugrenzen ist, werden die Immunsuppressiva ATG und CsA nicht als relevante Therapieoptionen angesehen und im Folgenden nicht näher betrachtet.

Als supportive Therapien kommen für Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen zudem Thrombozytenkonzentrate und Antibiotika in Betracht [2]. Thrombozytenkonzentrate werden zur Behandlung der Thrombozytopenie, d. h. bei Vorliegen von klinischen Blutungszeichen eingesetzt, wobei insbesondere der Nutzen und die Risiken der Thrombozytenkonzentrate, bspw. die transfusionsassoziierten Risiken wie allergische/anaphylaktische Reaktionen, Infektionen oder die Alloimmunisierung, bedacht werden sollten [2, 48]. Die Anwendung von Antibiotika wiederum dient der Behandlung von Infektionen, die sich ggf. als Manifestationen einer Neutropenie äußern können [2-4].

Zur Behandlung von transfusionsabhängigen Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen mit RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, ist Luspatercept bereits zugelassen und wird auch von den Leitlinien zur Behandlung dieser Patient:innen empfohlen [2].

Den Patient:innen im vorliegenden AWG E von Luspatercept steht somit lediglich eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie zur Verfügung.

Die Transfusionstherapie mit EK ist mit langfristigen Folgekomplikationen assoziiert, erhöht die Mortalität und kann die Lebensqualität der MDS-Patient:innen beeinträchtigen

Für alle MDS-Patient:innen mit symptomatischer, therapiebedürftiger Anämie ist grundsätzlich eine adäquate, dauerhafte supportive Behandlung mit EK-Transfusionen angezeigt [2]. EK-Transfusionen werden nicht in Bezug auf feststehende Hb-Schwellenwerte appliziert, sondern in Abhängigkeit des klinischen Zustands (dynamisch bestimmt durch Symptome, Alter, Erkrankungsstadium, individuelle Patientenbiologie, Komorbiditäten) der Patient:innen verabreicht [2]. So sollte bei Patient:innen mit begleitender schwerer koronarer Herzerkrankung und/oder anderen schweren Begleiterkrankungen ein Hb-Wert über 10 g/dl angestrebt werden [2].

Eine Transfusionstherapie ist für die Patient:innen zwar lebensnotwendig, kann jedoch den der Anämie zugrunde liegenden Erythrozyten-Reifungsdefekt nicht korrigieren. Die EK-Transfusionen werden eingesetzt, um die Symptome der Patient:innen zu lindern und so die Lebensqualität zu verbessern [42]. Zwar wird der Mangel an funktionsfähigen Erythrozyten durch die EK-Transfusionen temporär kompensiert, jedoch ist eine dauerhafte Stabilisierung der Symptomatik nicht möglich. Das Absinken des Hb-Werts nach einer EK-Transfusion ist daher mit dem Risiko von wiederauftretenden bzw. sich wieder verschlechternden Anämie-Symptomen und den Anämie-bedingten Schäden verbunden, welche wiederum zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und Autonomie der Patient:innen beitragen [31]. Transfusionsabhängige Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen weisen zudem ein geringeres Gesamtüberleben als transfusionsfreie Patient:innen auf [62].

Jede EK-Transfusion ist mit dem Risiko einer Reihe von akut und verzögert auftretenden Nebenwirkungen assoziiert. Hierzu zählen insbesondere allergische Reaktionen (Ausschlag, anaphylaktischer Schock) und die Ausbildung von Alloantikörpern [42, 43, 63, 64]. Des Weiteren besteht trotz verbesserter Qualitätssicherungsmaßnahmen ein latentes Restrisiko für transfusionsbedingte virale (z. B. mit dem Humanen Immundefizienz-Virus [HIV], Hepatitis B, C oder E) und bakterielle (z. B. *Staphylococcus aureus*) Infektionen [43]. Da MDS-Patient:innen häufig eine Neutropenie aufweisen und immunsupprimiert sind, sind diese Patient:innen besonders hinsichtlich einer Infektion gefährdet [43, 47]. Zu weiteren akuten Komplikationen, die vergleichsweise selten auftreten, aber von großer Bedeutung für die transfusionsassoziierte Mortalität sind, zählen die transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (transfusion-related acute lung injury, TRALI), die transfusionsassoziierte Volumenüberladung (transfusion-associated circulatory overload, TACO) sowie septische und hämolytische Transfusionsreaktionen [65].

Des Weiteren kann das durch die EK-Transfusion zugeführte Eisen zu einer sekundären Häm siderose führen [43, 66]. So fügt die EK-Transfusion dem Körper zusätzliches Eisen hinzu, welches aufgrund der großen Menge nicht in ausreichendem Maße vom Körper ausgeschieden werden kann. Jede erforderliche EK-Transfusion verstärkt die Eisenüberladung des Organismus und kann zu toxischen Ablagerungen von überschüssigem Eisen in verschiedenen Organen führen. Insbesondere das Herz, die Leber und endokrine Organe sind von der Eisenüberladung betroffen, was sich wiederum in den teils schwerwiegenden Komplikationen wie Kardiomyopathien oder verschiedenen Stoffwechselerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus oder Leberschäden) äußern kann [66, 67].

Zudem können die regelmäßigen EK-Transfusionen zu psychosozialen Einschränkungen bei den Patient:innen führen [40]. Durch den hohen Zeitaufwand der Transfusionen sind die Patient:innen häufig stark in ihren sozialen und beruflichen Aktivitäten limitiert. Um die zahlreichen und langandauernden Arzttermine wahrnehmen zu können, sind die Patient:innen zudem auf die Unterstützung von Angehörigen und Freunden angewiesen [53]. Diese Abhängigkeit schränkt wiederum die Autonomie der Patient:innen ein und beeinträchtigt die Lebensqualität. So berichten MDS-Patient:innen, dass ihr Alltag maßgeblich durch die regelmäßigen Arzttermine und die zahlreichen erhaltenen EK-Transfusionen bestimmt ist und sie im Anschluss an die Behandlungen häufig erschöpft sind [54]. Diese Erschöpfung beeinträchtigt wiederum die Lebensqualität der Patient:innen [51] und verstärkt die Beeinträchtigung der sozialen und gesellschaftlichen Aktivitäten. Hinzu kommt, dass die Lebensqualität der MDS-Patient:innen durch vorhandene Komorbiditäten und eine altersbedingte Gebrechlichkeit zusätzlich belastet ist [38].

Generell empfehlen daher sowohl die Querschnitts-Leitlinie der Bundesärztekammer (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten als auch die Richtlinie „Hämotherapie“ einen restriktiven Einsatz von EK [68, 69]. Jede Transfusion mit EK soll gemäß der Leit- bzw. Richtlinien kontrolliert und hinsichtlich möglicher alternativer Behandlungen überprüft werden. So sind einerseits die Risiken der Behandlung (z. B. Infektionsübertragungen) zu vermeiden, während andererseits die Behandlung mit EK als begrenzte Ressource von freiwilligen Spendern sorgsam zu bedenken ist. Insbesondere im Hinblick darauf, dass immer weniger Blutspenden in Deutschland stattfinden und ältere Menschen nicht mehr für die Blutspende geeignet sind, aber aufgrund eines höheren Krankheitsrisikos vermehrt Transfusionen benötigen, stellen EK-Transfusionen eine limitierte Therapieoption dar [70, 71]. Bei Patient:innen mit akuter oder chronischer Anämie sollen daher zunächst kausale Therapien durchgeführt werden, bevor Blutprodukte angewendet werden [68].

Jede erhaltene EK-Transfusion birgt somit das Risiko für Nebenwirkungen und Folgekomplikationen und ist daher im Rahmen einer geeigneten Therapie der MDS zu vermeiden. Nicht nur die häufigen und zeitlich sehr aufwendigen Behandlungen mit EK-Transfusionen, die zudem nur transient wirken, sondern auch die dadurch mögliche Eisenüberladung des Organismus beeinträchtigen die Lebensqualität und Autonomie der MDS-Patient:innen. Die Reduktion bzw. die Vermeidung von EK-Transfusionen stellt daher insgesamt ein etabliertes und anerkanntes Therapieziel im vorliegenden AWG E von Luspatercept dar.

Die zusätzliche Behandlung mit Eisenchelatoren kann mit weiteren Belastungen für die MDS-Patient:innen verbunden sein

Jede Transfusion mit EK führt dem Körper Eisen zu, welches aufgrund der großen Menge bei transfusionsabhängigen MDS-Patient:innen nicht ausreichend wieder ausgeschieden werden kann. Um das überschüssige Eisen zu binden und aus dem Körper auszuschleusen, wird daher eine Chelattherapie eingesetzt. Die Eisenchelatoren verstärken dabei die körpereigene Ausscheidung des Eisens, regulieren den Eisenhaushalt und wirken so der Eisenüberladung entgegen [72]. Als klinisch relevanter Parameter zur Bestimmung des Eisenhaushalts im Körper wird der sFerritin-Spiegel verwendet. Für MDS-Patient:innen, die mindestens 20 EK-Einheiten erhalten bzw. einen sFerritin-Spiegel > 1000 ng/ml aufweisen und eine Lebenserwartung von mindestens 2 Jahren haben, empfehlen die Leitlinien eine Behandlung mit Eisenchelatoren [2]. Zusätzlich sollten jedoch das Krankheitsrisiko, der Schweregrad der Eisenüberladung, der Patientenwunsch, sowie die Überlebenswahrscheinlichkeit und die Komorbiditäten der MDS-Patient:innen berücksichtigt werden [72].

Im vorliegenden AWG sind das subkutan applizierte Deferoxamin und das oral verabreichte Deferasirox zugelassen [73, 74]. Die Eisenchelatoren werden dabei zusätzlich zu den EK-Transfusionen verabreicht und können mit schwerwiegenden Nebenwirkungen einhergehen. Hierzu zählen insbesondere Nierenschäden, Hepatopathien, Hautreizungen, Okulo- und Ototoxizität sowie gastrointestinale Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) [73, 74]. Häufig sind die auftretenden Nebenwirkungen die Ursache für ein Therapieabbruchen und eine schlechte Therapieadhärenz [67, 75]. Des Weiteren dauert die Behandlung mit Deferoxamin sehr lange an, wobei die Patient:innen während der Behandlung an spezielle Pumpensysteme angeschlossen sind. Hinzu kommt, dass die Eisenchelatoren lediglich einen Teil der Komplikationen der erhaltenen EK-Transfusionen mindern können. Daher ist die Vermeidung jeglicher EK-Transfusionen, wodurch die möglichen Folgen einer sekundären Eisenüberladung und die Komplikationen und Nebenwirkungen einer Eisenchelattherapie vermieden werden können, ein anerkanntes und patientenrelevantes Therapieziel im vorliegenden AWG.

Luspatercept kann zur Deckung des therapeutischen Bedarfs von transfusionsabhängigen Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen beitragen

Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen ohne RS stellen insgesamt eine heterogene Patientengruppe dar, die mit einem höheren Risiko für eine Krankheitsprogression in eine Hochrisiko-MDS bzw. in eine AML einhergeht und zudem mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert ist [7, 8]. Den Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen ohne RS im vorliegenden AWG E steht mit der rein supportiven EK-Transfusionstherapie in Kombination mit einer Chelattherapie nur eine unzureichende Therapieoption zur Verfügung. EK-Transfusionen können mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen und langfristigen Folgekomplikationen verbunden sein, wirken nur transient, sind zeitaufwändig und können daher das Sozialleben der Patient:innen beeinträchtigen. Eisenchelatoren werden nur eingesetzt, um das durch die vielen EK-Transfusionen hervorgerufene überschüssige Eisen zu binden und aus dem Körper auszuschleusen. Somit dienen die Eisenchelatoren lediglich zur Vermeidung bzw. zur Verminderung der durch die EK-Transfusionen bedingten Folgekomplikationen und sind zum Teil selbst mit

belastenden Nebenwirkungen verbunden. Daher besteht für Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen ohne RS im vorliegenden AWG E ein hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf [76].

Luspatercept führt zur körpereigenen, kontinuierlichen Bildung von Erythrozyten, indem es die Ausdifferenzierung der Erythrozyten stimuliert, und so zu einem Anstieg des Hämoglobins (Hb) beiträgt [77]. Die dadurch verbesserte Erythropoese und infolgedessen der langfristig stabil gehaltene Hb-Spiegel sind Resultate der Luspatercept-Behandlung und grenzen sich von der lediglich temporären Wirkung der EK-Transfusionen ab, deren Anwendung sich durch schwankende Hb-Spiegel äußert und infolgedessen durch wiederauftretende Symptome gekennzeichnet ist. EK-Transfusionen sind dabei nur in der Lage die Symptome temporär zu lindern, ohne direkt den der Anämie zugrunde liegenden Erythrozyten-Reifungsdefekt zu korrigieren. Luspatercept sorgt somit für eine adäquate Behandlung der Erkrankung, die sich durch eine Reduktion von Transfusionen, sowie der damit verbundenen Risiken und Komplikationen, bis zum möglichen Erreichen einer Transfusionsfreiheit auszeichnet.

Des Weiteren bedeutet die 3-wöchentliche Gabe von Luspatercept im Vergleich zur wöchentlichen Gabe von Epoetin alfa bzw. zeta einen geringeren zeitlichen Aufwand für die Patient:innen. EK-Transfusionen erfordern einen besonders hohen Zeitaufwand, der durch die häufige und über mehrere Stunden andauernde Gabe bedingt ist. Die Behandlung mit Luspatercept stellt somit für die meist durch Komorbiditäten und deren Begleitbehandlungen belasteten Patient:innen aber auch für die Angehörigen und das medizinische Personal einen geringeren Behandlungsaufwand dar.

Bei erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind (AWG B), konnte bereits in der Studie MEDALIST gezeigt werden, dass Luspatercept zum Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit führt und dabei gleichzeitig für eine klinisch relevante Besserung der Erythropoese sorgt [78]. Zudem hat sich die Wirksamkeit von Luspatercept bei Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen ohne RS in der Studie COMMANDS bestätigt, in der erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben, unabhängig vom RS-Status untersucht wurden (siehe Modul 4 D) [79]. Mit der Zulassungserweiterung von Luspatercept steht nun auch Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen ohne RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung.

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.

Das vorliegende AWG E von Luspatercept (Reblozyl®) umfasst die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne RS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind [49].

Die epidemiologische Datenlage zu MDS ist insgesamt eingeschränkt: Aktuelle Publikationen zu validen Datenquellen liegen bisher nicht vor. Im Dossier zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Luspatercept als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) und im neu bewerteten Verfahren von Luspatercept nach Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze wurde die Herleitung zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von MDS in Deutschland bereits dargestellt und bewertet [78, 80]. Aufgrund der limitierten Datenlage zur Epidemiologie der MDS in Deutschland sind die Herleitung der Prävalenz und Inzidenz von MDS in den beiden Nutzenbewertungsverfahren mit Unsicherheiten behaftet. Da es jedoch weiterhin keine validen Datenquellen zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland gibt, orientiert sich die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz im vorliegenden Dossier an der Herleitung in den bereits durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren und der dabei verwendeten Datenquellen [81]. Im Beschluss zur Erstbewertung bzw. zur Neubewertung von Luspatercept vom 21.01.2021 bzw. 02.11.2023 legt der G-BA die Daten aus dem Dossier zum Verfahren D-561 bzw. D-946 zugrunde und bestätigt damit die Plausibilität der epidemiologischen Angaben [78, 80].

Im Rahmen der Indikationserweiterung von Luspatercept im vorliegenden AWG E wurde daher die Herleitung der Prävalenz und Inzidenz aus den vorherigen Verfahren herangezogen und entsprechend aktualisiert.

In der Erst- bzw. Neubewertung von Luspatercept wurden zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der MDS folgende Datenquellen herangezogen:

- Krebsbericht des Robert Koch-Instituts (RKI) aus dem Jahr 2013 [82]
- Hochrechnung von Versorgungsstrukturdaten aus dem Jahr 2018 [83]

Im Folgenden werden die Datenquellen sowie die Methodik zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz näher beschrieben.

Krebsbericht des RKI aus dem Jahr 2013

Der Krebsbericht des RKI erfasst die epidemiologischen Kennzahlen und Versorgungsdaten der Krebserkrankungen in Deutschland. Basierend auf Krebsregistern der einzelnen Bundesländer werden die epidemiologischen Kennzahlen jährlich an das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) übermittelt und geprüft [82]. Dadurch können die Daten der einzelnen Landeskrebsregister zusammengeführt werden und Aussagen zur Epidemiologie der Krebserkrankungen in Gesamtdeutschland getroffen werden. Das ZfKD wertet dabei Daten für alle Krebsarten

aus, d. h. alle gültigen International Classification of Diseases and Related Health Problems 10 (ICD-10) mit ICD-10 C00-C97 werden analysiert.

MDS zählen zu den „Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhaltens“ (ICD-10 D37-D48) und werden daher nicht regelhaft in allen Landeskrebsregistern erfasst. In den Auswertungen des Robert Koch-Instituts aus dem Jahr 2013 findet sich jedoch eine gesonderte Auswertung zu MDS, da die Erkrankung aufgrund des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen der Überlebenseaussichten zur Krankheitslast von bösartigen Neubildungen beiträgt. Da ausgewählte Krebsregister die Epidemiologie von MDS in Deutschland erfassen, sind die im Krebsbericht des RKI angegebenen Kennzahlen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zudem stellt die im Krebsbericht des RKI angegebene Inzidenz von MDS die aktuell valideste Schätzung dar.

Die Auswertungen des RKI beruhen auf den einzelnen Landeskrebsregistern der Bundesländer und sind daher abhängig von der Vollständigkeit der Registerdaten. Zur Schätzung der epidemiologischen Kennzahlen werden so die jährlichen Neuerkrankungsraten und die Summe der berichteten Fälle der Landeskrebsregister der einzelnen Bundesländer herangezogen. Da jedoch nicht bei allen Landeskrebsregistern die Vollständigkeit der Daten gegeben war, ist auch die Schätzung des RKI mit Unsicherheiten behaftet und wurde daher vom RKI als orientierende Schätzung eingestuft. Im vorliegenden Krebsbericht des RKI sind Schätzungen für den Zeitraum 1995-2013 beschrieben, wobei für das vorliegende Dossier die aktuelleren Daten aus dem Jahr 2013 herangezogen werden. Der vorliegende Bericht enthält nur Angaben zur Inzidenz von MDS, sodass basierend auf dieser Angabe die Prävalenz der Erkrankung berechnet wurde.

Hochrechnung von Versorgungsstrukturdaten aus dem Jahr 2018

Basierend auf der Hochrechnung einer Versorgungsstrukturdatenanalyse aus dem Jahr 2018 durch das Oncology Information Service (O.I.s) erfolgt eine Abschätzung der epidemiologischen Kennzahlen [83].

Hierbei wurde im ersten Schritt eine Strukturanalyse der relevanten Therapieeinrichtungen zur Behandlung der MDS durchgeführt. Insbesondere Qualitätsberichte der Krankenhäuser, Verzeichnisse der Fachgesellschaften über AML-Studienzentren und das Verzeichnis des Berufsverbandes niedergelassener Hämatologen und Onkologen in Deutschland stellten die relevantesten Quellen dar. Zur Beurteilung der Versorgungsrelevanz der Einrichtungen wurde die mediane Fallzahl pro Therapieeinrichtung betrachtet und eine ABC-Analyse zur Patientenkonzentration durchgeführt. Insgesamt wurden so 771 als relevant eingestufte MDS-Therapieeinrichtungen identifiziert, wobei 4 % der Einrichtungen Universitätskliniken darstellen. Nicht universitäre Krankenhäuser machen 37 % und Praxen 58 % der identifizierten Einrichtungen aus [83].

Auf Basis dieser relevanten Therapieeinrichtungen erfolgte im zweiten Schritt eine primäre Datenerhebung der MDS-Patientenzahlen für das Jahr 2018. Dabei wurde die betrachtete Stichprobe proportional zur Verteilung der Therapieeinrichtungen in der Versorgungsstrukturdatenanalyse (erster Schritt) angelegt. Um den geringen Anteil der Universitätskliniken in der Er-

hebung zu berücksichtigen und einen regionalen Bias zu vermeiden, wurden Universitätskliniken in der definierten Stichprobe stärker berücksichtigt. Insgesamt wurden in der Stichprobe somit 56 relevante Therapieeinrichtungen herangezogen, aus denen mithilfe von Qualitätssicherungsmaßnahmen insgesamt 2.332 MDS-Patient:innen für das Jahr 2018 ermittelt werden konnten [83].

Die Hochrechnung der Inzidenz und Prävalenz aus der Versorgungsstrukturdatenanalyse und der dabei ermittelten repräsentativen Stichprobe erfolgt in Abhängigkeit des Einrichtungstyps (z. B. Universitätsklinikum, Praxis), wobei auf Basis der Einrichtungsverteilung in der Strukturanalyse spezifische Gewichtungsfaktoren für die einzelnen Einrichtungstypen ermittelt werden. Mithilfe dieser Gewichtungsfaktoren wurde die aus der primären Datenerhebung ermittelte Patientenzahl mit MDS auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet.

Die Versorgungsstrukturdatenanalyse und die dabei ermittelte Stichprobe an MDS-Patient:innen stellen valide und aktuelle Daten zu epidemiologischen Kennzahlen dar und sind damit eine geeignete Quelle zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz von MDS in Deutschland. Die Übertragbarkeit auf die deutsche Gesamtbevölkerung ist aufgrund der Versorgungsstrukturdatenanalyse in Deutschland ebenfalls gegeben.

Inzidenz der MDS in Deutschland

Auf Basis des Krebsberichts des RKI wurde die Inzidenz von MDS in Deutschland im Jahr 2013 auf 4.090 Neuerkrankungen (1.800 Frauen und 2.290 Männer) geschätzt [82]. Die Hochrechnung der Versorgungsstrukturdatenanalyse weist eine Inzidenz von 5.543 MDS-Patient:innen für das Jahr 2018 auf (siehe Tabelle 3-4) [83].

Die angegebenen Schätzungen sind mit Unsicherheiten behaftet, stellen jedoch derzeit die aktuell validesten Datenquellen dar. Die höhere Inzidenz aus der Hochrechnung der Versorgungsstrukturdatenanalyse ist so u. a. auf den aktuelleren Zeitraum der Datenerhebung für das Jahr 2018 zurückzuführen. Da MDS zudem verstärkt bei Patient:innen mit fortgeschrittenem Alter auftritt, ist eine Zunahme der Inzidenz der MDS aufgrund des demographischen Wandels in Deutschland zu erwarten.

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

Tabelle 3-4: Inzidenz der MDS in Deutschland

Quelle (Jahr)	Weiblich	Männlich	Gesamt
Krebsbericht des RKI (2013) [82]	1.800 (2,0/100.000) ^a	2.290 (3,6/100.000) ^a	4.090
Hochrechnung von Versorgungsstrukturdaten (2018) [83]	N.A.	N.A.	5.543

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

Prävalenz der MDS in Deutschland

Die Prävalenz der MDS in Deutschland wurde auf Grundlage der geschätzten Inzidenz des RKI für das Jahr 2013 berechnet. Da eine Schätzung der Inzidenz von MDS für Gesamtdeutschland nicht über mehrere Jahre vorliegt, kann eine MDS-spezifische jährliche Steigerungsrate nicht berechnet werden. Näherungsweise wurde daher die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate der Inzidenz von myeloischen Leukämien (ICD-10 C92) in den Jahren 2015-2019 herangezogen, da hierbei MDS-ähnliche Krankheitsbilder wie die AML zusammengefasst sind [84]. Basierend auf Daten von erwachsenen Patient:innen (Altersgruppe 20-85+) aus dem ZfKD kann so eine jährliche Steigerungsrate der Inzidenz von myeloischen Leukämien von 0,57 % berechnet werden. Unter Berücksichtigung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Ausbruch der Erkrankung der unterschiedlichen IPSS-R-Risikogruppen [7] sowie dem Anteil der Patient:innen in den unterschiedlichen IPSS-R-Risikogruppen gemäß Auswertungen des MDS-Registers [81] ergibt sich eine geschätzte 5-Jahres-Prävalenz von 14.030 MDS-Patient:innen in Deutschland [7, 81].

Aus der Hochrechnung der Versorgungsstrukturdaten aus dem Jahr 2018 ergibt sich eine 1-Jahres-Prävalenz von 20.014 MDS-Patient:innen.

Die angegebenen Schätzungen sind mit Unsicherheiten behaftet, stellen jedoch derzeit die aktuell validesten Datenquellen dar. Die höhere Prävalenz aus der Hochrechnung der Versorgungsstrukturdatenanalyse ist so u. a. auf den aktuelleren Zeitraum der Datenerhebung für das Jahr 2018 zurückzuführen. Da keine MDS-spezifische jährliche Steigerungsrate vorliegt, stellt die jährliche Steigerungsrate der inzidenten myeloischen Leukämien eine geeignete Quelle dar. Die 1- und 5-Jahres-Prävalenz von MDS sind ebenfalls hinreichend vergleichbar, da MDS-Patient:innen in der Regel eine Lebenserwartung von mehreren Jahren aufweisen.

Insgesamt wird die Prävalenz von MDS in Deutschland somit aktuell auf **14.030-20.014** MDS-Patient:innen geschätzt (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Prävalenz der MDS in Deutschland

Quelle (Jahr)	Weiblich	Männlich	Gesamt
Berechnung basierend auf der RKI-Inzidenz 2013 [82]	6.175 ^a	7.855 ^a	14.030
Hochrechnung Versorgungsstrukturdaten (2018) [83]	N.A.	N.A.	20.014
a: Anteile entsprechend der Verteilung der Inzidenz in Tabelle 3-4 N.A.: nicht angegeben; RKI: Robert Koch-Institut			

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

MDS zählen zu den Krankheiten des fortgeschrittenen Alters, wobei die Patient:innen ein medianes Erkrankungsalter von ca. 71-78 Jahren aufweisen [2, 37, 57, 81, 82]. Insbesondere ab einem Alter von ca. 50 Jahren steigen die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung stark an, sodass Kinder und Jugendliche in der Regel nur sehr selten an MDS leiden [82].

Männer erkranken dabei etwas häufiger an MDS als Frauen (56–60 % männliche MDS-Patient:innen im Vergleich zu 40-44 % weiblichen MDS-Patient:innen) [2, 37, 57, 81].

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

Prognose der Inzidenz und Prävalenz

Angaben zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz von MDS in Gesamtdeutschland liegen nicht vor. Eine Prognose der Entwicklung der epidemiologischen Kennzahlen ist daher nur eingeschränkt möglich.

Da MDS zu den Erkrankungen des fortgeschrittenen Alters zählen, steigt mit zunehmender Lebenserwartung und einer insgesamt zunehmenden Alterung der Gesellschaft wahrscheinlich auch die Anzahl der MDS-Patient:innen. Da diese Annahme mit Unsicherheiten behaftet ist und der demographische Wandel von verschiedenen Faktoren abhängt, ist eine valide Prognose nicht abschließend möglich. Näherungsweise wurde daher die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate der Inzidenz von myeloischen Leukämien (ICD-10 C92) bei Erwachsenen (Altersgruppe 20-85+) herangezogen, um die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz von MDS auf die nächsten Jahre zu extrapolieren.

Insgesamt wird mithilfe der jährlichen Steigerungsrate von einer steigenden Patientenzahl ausgegangen (siehe Tabelle 3-6). Basierend auf den Schätzungen der Inzidenz und Prävalenz von MDS für das Jahr 2018 und einer durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate von 0,57 % wird für das Jahr 2029 von 4.354-5.901 inzidenten Fällen und 14.935-21.305 prävalenten Fällen ausgegangen.

Tabelle 3-6: Vorausberechnung der Inzidenz und Prävalenz von MDS in Deutschland

Jahr	Vorausberechnung der Inzidenz ^a		Vorausberechnung der Prävalenz ^a	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
2018 ^b	4.090	5.543	14.030	20.014
2019	4.113	5.575	14.110	20.128
2020	4.137	5.606	14.190	20.243
2021	4.160	5.638	14.271	20.358
2022	4.184	5.670	14.353	20.474
2023	4.208	5.703	14.434	20.591
2024	4.232	5.735	14.517	20.708
2025	4.256	5.768	14.599	20.826
2026	4.280	5.801	14.683	20.945
2027	4.305	5.834	14.766	21.064
2028	4.329	5.867	14.851	21.185
2029	4.354	5.901	14.935	21.305

a: Vorausberechnung basierend auf durchschnittlicher jährlicher Steigerungsrate von 0,57 % der Neuerkrankungsfälle von myeloischen Leukämien (ICD-10 C92) bei Patient:innen ≥ 20 Jahre in den Jahren 2015-2019 [84]
b: Schätzungen für 2018 basieren auf Angaben des RKI und darauf basierenden, durchgeführten Prävalenzberechnung (Untergrenze) [82] und einer Hochrechnung von Versorgungsstrukturdaten (Obergrenze) [83].
ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-Version 10; RKI: Robert Koch-Institut

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Luspatercept (Reblozyl®)	805-1.148	707-1.008

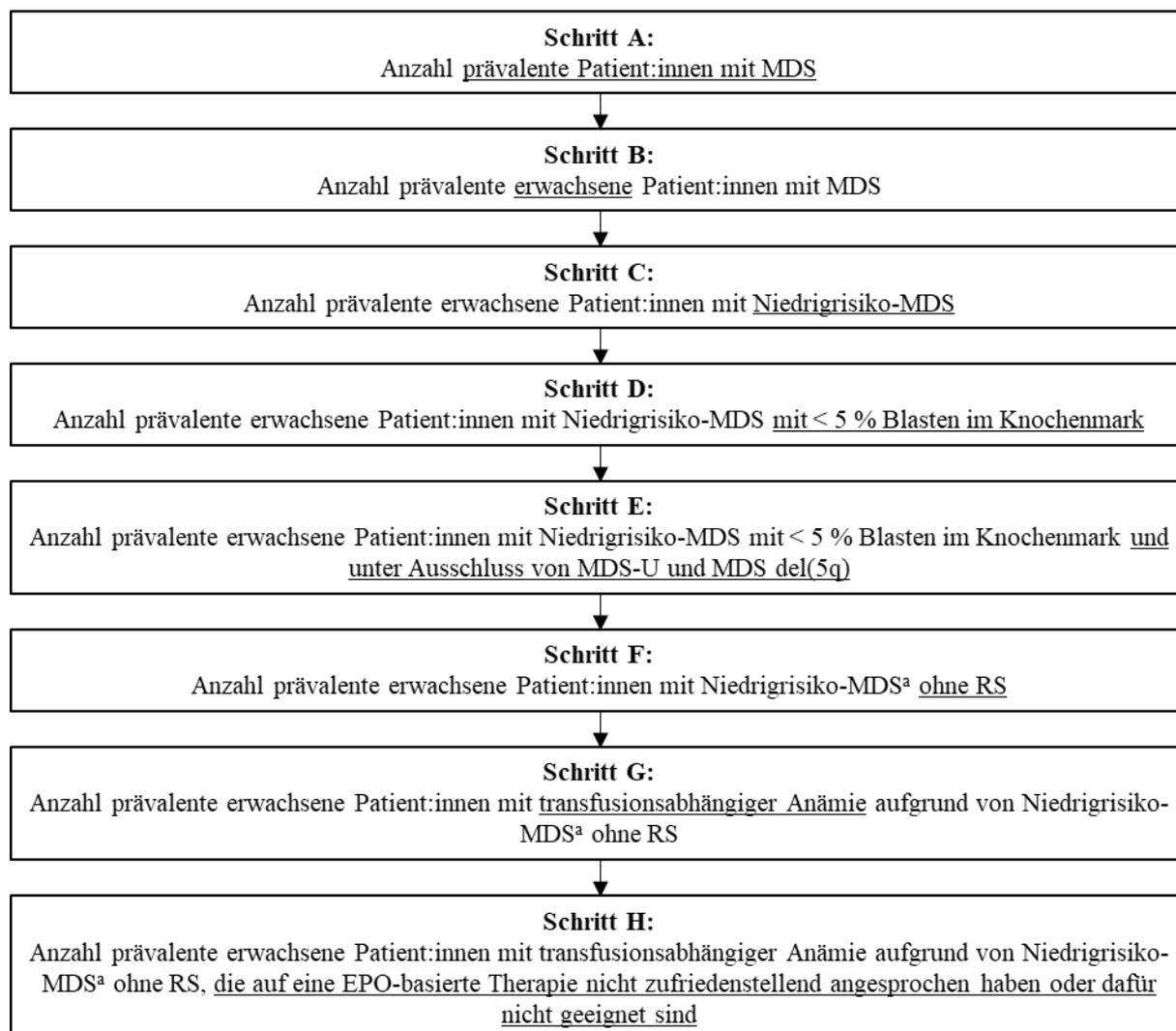
Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte 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 Zielpopulation von Luspatercept im AWG E umfasst erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne RS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind. Ausgehend von den Angaben zur Gesamtprävalenz der MDS in Abschnitt 3.2.3 wird die Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation von Luspatercept in einem mehrstufigen Prozess berechnet. Die einzelnen Schritte und angewendeten Kriterien sind in Abbildung 3-2 dargestellt.

Folgende Datenquellen wurden für die Herleitung der Anzahl an Patient:innen in der Zielpopulation herangezogen:

- Die Berechnung der Gesamtprävalenz der MDS beruht auf dem in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Krebsbericht des RKI zum Datenstand 2013 und der Hochrechnung der Versorgungsstrukturanalyse zum Datenstand 2018 [82, 83]
- Die weitere Einschränkung der MDS-Patient:innen auf die Zielpopulation von Luspatercept im AWG E erfolgt auf Basis einer aktuellen Auswertung des deutschen MDS-Registers mit Datenstand 30.11.2023 [58]



a: In den Analyseschritten F, G und H wird der Einschluss von Patient:innen mit < 5 % Blasten im Knochenmark und der Ausschluss von MDS-U und MDS del(5q) unter dem Begriff Niedrigrisiko-MDS zusammengefasst.

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

Abbildung 3-2: Herleitungsschritte für die Anzahl an Patient:innen in der Zielpopulation

Beschreibung des deutschen MDS-Registers

Das deutsche MDS-Register ist eine Fortführung der Düsseldorfer-MDS-Arbeitsgruppe aus dem Jahr 1982 und umfasst zum derzeitigen Zeitpunkt (Stand 30.11.2023) insgesamt 8.857 Patient:innen mit diagnostizierten myeloischen Neoplasien (z. B. MDS, MDS/MPN) aus verschiedenen überregionalen Zentren [58]. Ziel des deutschen MDS-Registers ist u. a. die Erhebung von epidemiologischen Kennzahlen, vom Progressionsverhalten der Erkrankung bspw. in eine AML, der karyotypischen Veränderungen und der durchgeführten Therapien der im Register eingeschlossenen Patient:innen. In das Register werden alle Patient:innen eingeschlossen, die in einem teilnehmenden Zentrum mit MDS, MDS/MPN oder AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen gemäß WHO-Klassifikation diagnostiziert wurden und ihr Einverständnis zur pseudonymisierten Dokumentation gegeben haben [58]. Die Diagnose der

myeloischen Neoplasien erfolgte gemäß WHO-Klassifikation mittels zytomorphologischer Untersuchungen von Blut- und Knochenmarksausstrichen sowie einem Differentialblutbild und peripheren Zellzahlen.

Als Basis für die Herleitung der Zielpopulation dienen alle im Register eingeschlossenen Patient:innen mit MDS. Zur Ermittlung der Anteilswerte wurde die Anzahl der Patient:innen, die das jeweilige Herleitungskriterium erfüllten (Zähler), auf die Anzahl an Patient:innen aus dem vorangegangenen Schritt mit für das jeweilige Herleitungskriterium auswertbaren Daten bezogen (Nenner) (vgl. Abbildung 3-2).

Durch den Einschluss von Patient:innen aus verschiedenen überregionalen Zentren in das deutsche MDS-Register wird insgesamt von einer guten Repräsentativität der Daten für den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Herleitung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation

Im Folgenden wird die Ermittlung der Anzahl an Patient:innen in den einzelnen Herleitungsschritten A-H beschrieben und die Ergebnisse in Tabelle 3-8 zusammengefasst.

A. Anzahl prävalente Patient:innen mit MDS in Deutschland

Die Schätzung der Anzahl prävalenter Patient:innen mit MDS in Deutschland beruht zum einen auf Berechnungen basierend auf der vom RKI ermittelten Inzidenz für das Jahr 2013 und zum anderen auf einer Hochrechnung von Versorgungsstrukturdaten aus dem Jahr 2018. Die Herleitung der Prävalenz ist in Abschnitt 3.2.3 detailliert beschrieben.

Es ergeben sich insgesamt **14.030-20.014 prävalente MDS-Patient:innen** in Deutschland.

B: Anzahl prävalente erwachsene Patient:innen mit MDS in Deutschland

Die Zielpopulation von Luspatercept umfasst ausschließlich erwachsene MDS-Patient:innen, sodass der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit MDS entsprechend ausgeschlossen wird. Da MDS eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters ist und im Median im Alter von 71-78 Jahren auftritt [6], ist insgesamt von nur sehr wenigen jüngeren betroffenen Patient:innen auszugehen und kann somit vernachlässigt werden. So zeigt sich auch im deutschen MDS-Register, dass alle eingeschlossenen MDS-Patient:innen > 18 Jahre alt sind [58].

Folglich entspricht die geschätzte Anzahl an prävalenten erwachsenen MDS-Patient:innen in Deutschland der in Schritt A bestimmten Patientenzahl von **14.030-20.014 Patient:innen**.

C: Anzahl prävalente erwachsene Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS in Deutschland

MDS-Patient:innen werden entsprechend ihres individuellen Risikoprofils in Niedrigrisiko- oder Hochrisiko-MDS-Patient:innen eingeteilt. Als valide Instrumente zur Risikoeinteilung werden dabei das IPSS, das weiter entwickelte IPSS-R bzw. das kürzlich entwickelte IPSS-M verwendet [2, 26]. Das IPSS-R stellt dabei das derzeit am meisten verbreitete Instrument zur Risikostratifizierung dar und wurde so auch im deutschen MDS-Register erfasst [30]. Das vorliegende AWG von Luspatercept umfasst MDS-Patient:innen mit sehr niedrigem, niedrigem

oder intermediärem Risiko gemäß IPSS-R, die als Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen zusammengefasst werden. Der Anteil der Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen an allen erwachsenen MDS-Patient:innen in Deutschland wurde mit Hilfe der aktuellen Daten aus dem deutschen MDS-Register abgeschätzt.

Mit einem Anteil von 56,4 % an Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS, ergibt sich eine Anzahl von **7.913-11.288 prävalenten erwachsenen Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS** in Deutschland.

D. Anzahl prävalente erwachsene Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS mit < 5 % Blasten im Knochenmark

Um die erwartete Heterogenität hinsichtlich des Risikos einer klonalen Entwicklung in eine AML zu berücksichtigen, wurden MDS-Patient:innen mit ≥ 5 % Blasten im Knochenmark in der pivotalen Studie COMMANDS ausgeschlossen. Vom vorliegenden AWG sind somit nur MDS-Patient:innen mit < 5 % Blasten im Knochenmark umfasst und werden daher bei der Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt. Der Anteil der Patient:innen mit < 5 % Blasten im Knochenmark an allen erwachsenen Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen in Deutschland wurde mit Hilfe der aktuellen Daten aus dem deutschen MDS-Register abgeschätzt.

Basierend auf einem Anteil der Patient:innen mit < 5 % Blasten im Knochenmark von 84,3 %, ergibt sich eine geschätzte Anzahl an **prävalenten, erwachsenen Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS mit < 5 % im Knochenmark von 6.671-9.516 Patient:innen**.

E. Anzahl prävalente erwachsene Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS mit < 5 % Blasten im Knochenmark unter Ausschluss von MDS-U und MDS del(5q)

Patient:innen mit unklassifizierbarer MDS (MDS-U) und MDS del(5q) stellen laut der WHO-Klassifikation 2016 und 2022 separate Krankheitsentitäten der MDS dar und sind vom vorliegenden AWG von Luspatercept abzugrenzen (siehe Abschnitt 3.2.1) [1, 24]. Daher erfolgt auch in der Herleitung der Zielpopulation der Ausschluss von Patient:innen mit MDS-U und MDS del(5q). Der Anteil der Patient:innen ohne MDS-U und MDS del(5q) an allen erwachsenen Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen mit < 5 % Blasten im Knochenmark in Deutschland wurde mit Hilfe der aktuellen Daten aus dem deutschen MDS-Register abgeschätzt.

Mit einem Anteil der Patient:innen ohne MDS-U und MDS del(5q) von 85,4 % ergibt sich eine Anzahl von **5.697-8.127 prävalenten erwachsenen Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS mit < 5 % Blasten im Knochenmark unter Ausschluss von MDS-U und MDS del(5q)**.

F. Anzahl prävalente erwachsene Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS ohne RS²

RS sind abnorme Erythrozyten, die sich durch ringförmig um den Zellkern abgelagerte Eiseneinschlüsse auszeichnen [24]. Der prozentuale Anteil der RS an den erythroiden Zellen stellt

² In den Herleitungsschritten F, G und H wird der Einschluss von Patient:innen mit < 5 % Blasten im Knochenmark und der Ausschluss von MDS-U und MDS del(5q) unter dem Begriff Niedrigrisiko-MDS zusammengefasst.

gemäß WHO-Klassifikation ein wichtiges Kriterium zur Klassifikation der Erkrankung dar, wobei Patient:innen ohne RS einen geringen Anteil der RS an der Gesamtzahl erythroider Zellen im Knochenmark von < 15 % bzw. < 5 % bei Vorliegen einer SF3B1-Mutation aufweisen. Zudem zeichnen sich diese Patient:innen durch einen Blastenanteil < 5 % bzw. < 1 % im Knochenmark bzw. peripheren Blut, sowie durch fehlende Auerstäbchen und eine ausgeschlossene del(5q)-Anomalie aus [24]. Aufgrund der hohen Bedeutung bei der Klassifikation der Erkrankung, wird der RS-Status daher auch bei ca. 90 % der Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen erhoben [58, 85].

Der RS-Status ist somit ein wichtiges Kriterium in der vorliegenden Zielpopulation von Luspatercept. Die vorliegende Zielpopulation umfasst ausschließlich Patient:innen ohne RS, sodass im nächsten Schritt zur Herleitung der Zielpopulation Patient:innen mit RS ausgeschlossen werden. Der Anteil der Patient:innen ohne RS an allen erwachsenen Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen mit < 5 % Blasten im Knochenmark unter Ausschluss von MDS-U und MDS del(5q) in Deutschland wurde mit Hilfe der aktuellen Daten aus dem deutschen MDS-Register abgeschätzt.

Mit einem Anteil der Patient:innen ohne RS von 76,8 % beträgt die Anzahl von **prävalenten erwachsenen Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen ohne RS 4.375-6.242**.

G. Anzahl prävalente erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS²

Im nächsten Schritt erfolgt die weitere Einschränkung der Patientenpopulation auf Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie. Die Transfusionsabhängigkeit der Patient:innen wurde mithilfe des deutschen MDS-Registers ermittelt, wobei ein Anteil von 77,3 % der Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen ohne RS transfusionsabhängig ist. Bezogen auf diesen Anteil wird die Anzahl an **prävalenten erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS auf 3.382-4.825 Patient:innen** geschätzt.

H. Anzahl prävalente erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS² ohne RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Im letzten Schritt wird die Zielpopulation auf Patient:innen eingeschränkt, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind. Im deutschen MDS-Register wurde der Anteil der Patient:innen, die bereits mit einer EPO-basierten Therapie behandelt wurden, an erwachsenen Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie ohne RS erhoben. Dieser Anteil liegt bei 23,8 %. Da im deutschen MDS-Register keine valide Angabe zum Anteil der Patient:innen vorliegt, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, wird näherungsweise der Anteil der Patient:innen, die zuvor eine EPO-basierte Therapie erhalten haben, aus dem deutschen MDS-Register zur Herleitung der Zielpopulation herangezogen.

Basierend auf diesem Anteil liegt die geschätzte Anzahl an **prävalenten, erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, in Deutschland bei 805-1.148 Patient:innen** (siehe Tabelle 3-8).

Da, wie bereits in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, die Anzahl der prävalenten Patient:innen mit MDS auf einer limitierten Datenlage beruhen und der Anteil der Patient:innen, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, nur näherungsweise durch das deutsche MDS-Register abgeleitet werden kann, ist die angegebene Größe der Zielpopulation von Luspatercept mit Unsicherheiten behaftet.

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

Analyseschritt	Datenquelle	relativer Anteil an vorherigem Schritt	Anzahl Patient:innen in der Zielpopulation (deutsche Gesamtbevölkerung)
A Anzahl <u>prävalente</u> Patient:innen mit MDS ^a	Eigene Berechnung auf Basis der RKI-Inzidenz Hochrechnung Versorgungsstrukturdaten	/	14.030-20.014
B Anzahl <u>prävalente erwachsene</u> Patient:innen mit MDS	deutsches MDS-Register	100 %	14.030-20.014
C Anzahl <u>prävalente erwachsene</u> Patient:innen mit <u>Niedrigrisiko-MDS^b</u>	deutsches MDS-Register	56,4 %	7.913-11.288
D Anzahl <u>prävalente erwachsene</u> Patient:innen mit <u>Niedrigrisiko-MDS mit < 5 % Blasten im Knochenmark</u>	deutsches MDS-Register	84,3 %	6.671-9.516
E Anzahl <u>prävalente erwachsene</u> Patient:innen mit <u>Niedrigrisiko-MDS mit < 5 % Blasten im Knochenmark, ohne MDS-U und ohne MDS del(5q)</u>	deutsches MDS-Register	85,4 %	5.697-8.127
F Anzahl <u>prävalente erwachsene</u> Patient:innen mit <u>Niedrigrisiko-MDS^c ohne RS</u>	deutsches MDS-Register	76,8 %	4.375-6.242
G Anzahl <u>prävalente erwachsene</u> Patient:innen mit <u>transfusionsabhängiger Anämie</u> aufgrund von <u>Niedrigrisiko-MDS^c ohne RS</u>	deutsches MDS-Register	77,3 %	3.382-4.825

Analyseschritt	Datenquelle	relativer Anteil an vorherigem Schritt	Anzahl Patient:innen in der Zielpopulation (deutsche Gesamtbevölkerung)
H Anzahl prävalente erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ^c ohne RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	deutsches MDS-Register	23,8 %	805-1.148
<p>a: Für Details zur Berechnung vergleiche Abschnitt 3.2.3 b: Niedrigrisiko-MDS definiert als sehr niedriges, niedriges oder intermediäres Risiko gemäß IPSS-R c: In den Analyseschritten F, G und H wird der Einschluss von Patient:innen mit < 5 % Blasten im Knochenmark und der Ausschluss von Patient:innen mit MDS-U und Patient:innen mit einer del(5q)-Anomalie unter dem Begriff Niedrigrisiko-MDS zusammengefasst.</p> <p>EPO: Erythropoetin; IPSS-R: International Prognostic Scoring System-Revised; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); MDS-U: unklassifizierbare MDS; RS: Ringsideroblasten; WHO: World Health Organization</p>			

Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Der GKV-Anteil wurde berechnet als prozentualer Anteil der GKV-Versicherten im Jahr 2023 und dem Bevölkerungsstand desselben Jahres nach Angaben des Statistischen Bundesamts (DESTATIS) und der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) [86, 87]:

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

Der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtpopulation beträgt 87,8 % (74.306.553/84.607.016 Personen) für das Jahr 2023 (aktuell verfügbare Bevölkerungs- und Versichertenzahlen für Deutschland). Für das vorliegende AWG ergibt sich somit eine Anzahl von **707-1.008 erwachsenen Patient:innen** mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind und 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 Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Luspatercept (Reblozyl®)	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne RS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Zusatznutzen nicht belegt	707-1.008

EPO: Erythropoetin; MDS: Myelodysplastische Syndrome; RS: Ringsideroblasten

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 MDS-Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (vgl. Abschnitt 3.2.4). Die Herleitung der Zielpopulation basiert auf den Angaben des Dossiers zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Luspatercept als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) und der Neubewertung nach Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze sowie auf den epidemiologischen Kennzahlen des deutschen MDS-Registers.

Da in Modul 4 E keine geeigneten klinischen Studien identifiziert wurden, die die Behandlung von Luspatercept mit einer bedarfsgerechten EK-Transfusionstherapie in Kombination mit einer Chelattherapie bei erwachsenen Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie ohne RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, vergleichen, ist der Zusatznutzen für die vorliegende Zielpopulation im AWG E nicht belegt.

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

Fälle 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 und therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Informationen zur Beschreibung des Krankheitsbildes und des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung wurden aus medizinisch-wissenschaftlicher Fachliteratur entnommen. Für Details zu den einzelnen Wirkstoffen wurden die jeweiligen Fachinformationen herangezogen. Die orientierende Suche nach geeigneten Quellen wurde im Dezember 2023 in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed durchgeführt.

Charakterisierung der Zielpopulation

Für die Charakterisierung der Zielpopulation wurde die Fachinformation von Luspatercept mit Stand März 2024 verwendet.

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der MDS orientieren sich am Dossier zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Luspatercept als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) (D-561) und der Neubewertung nach Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze (D-946). Im Rahmen der vorliegenden Anwendungsgebietserweiterung von Luspatercept wurden die angegebenen epidemiologischen Kennzahlen geprüft und ggf. aktualisiert.

Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation

Die Herleitung der Zielpopulation erfolgt analog zu den bereits bewerteten Verfahren von Luspatercept als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bzw. nach Überschreiten der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze und basiert auf dem deutschen MDS-Register, dessen ausführliche Beschreibung in Abschnitt 3.2.4 zu finden ist. Die Übertragung 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 für das Jahr 2023:

- Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2023 (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. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. (2022): The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*; 36(7):1703-19.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) (2024): Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome, MDS). [Zugriff: 18.03.2024]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds/@_@_@guideline/html/index.html.
3. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U, et al. (2021): Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*; 32(2):142-56.
4. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) (2024): NCCN Guidelines Myelodysplastic Syndromes. Version 1.2024. [Zugriff: 14.02.2024]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1446>.
5. Nachtkamp K, Stark R, Strupp C, Kündgen A, Giagounidis A, Aul C, et al. (2016): Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes. *Annals of hematology*; 95(6):937-44.
6. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R, et al. (2011): Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: Data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leukemia research*; 35(12):1591-6.
7. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. (2012): Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*; 120(12):2454-65.
8. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, Hasserjian RP, Arango Ossa JE, Nannya Y, et al. (2022): Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evidence*; 1(7):EVIDo2200008.
9. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. (2013): Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*; 122(22):3616-27.

10. Bejar R (2017): Implications of molecular genetic diversity in myelodysplastic syndromes. *Current opinion in hematology*; 24(2):73-8.
11. Shallis RM, Ahmad R, Zeidan AM (2018): The genetic and molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *European journal of haematology*; 101(3):260-71.
12. Sperling AS, Gibson CJ, Ebert BL (2017): The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal haematopoiesis to secondary leukaemia. *Nature reviews Cancer*; 17(1):5-19.
13. Kennedy JA, Ebert BL (2017): Clinical Implications of Genetic Mutations in Myelodysplastic Syndrome. *Journal of Clinical Oncology*; 35(9):968-74.
14. Li AJ, Calvi LM (2017): The microenvironment in myelodysplastic syndromes: Niche-mediated disease initiation and progression. *Exp Hematol*; 55:3-18.
15. Bulycheva E, Rauner M, Medyouf H, Theurl I, Bornhäuser M, Hofbauer LC, et al. (2015): Myelodysplasia is in the niche: novel concepts and emerging therapies. *Leukemia*; 29(2):259-68.
16. Schroeder T, Geyh S, Germing U, Haas R (2016): Mesenchymal stromal cells in myeloid malignancies. *Blood research*; 51(4):225-32.
17. Ghobrial IM, Detappe A, Anderson KC, Steensma DP (2018): The bone-marrow niche in MDS and MGUS: implications for AML and MM. *Nature Reviews Clinical Oncology*; 15(4):219-33.
18. Pronk E, Raaijmakers M (2019): The mesenchymal niche in MDS. *Blood*; 133(10):1031-8.
19. D'Silva S, Rajadhyaksha SB, Sing M (2018): Immune Dysregulation in MDS: The Role of Cytokines and Immune Cells. [Zugriff: 16.04.2023]. URL: <https://www.intechopen.com/books/recent-developments-in-myelodysplastic-syndromes/immune-dysregulation-in-mds-the-role-of-cytokines-and-immune-cells>.
20. Barreyro L, Chlon TM, Starczynowski DT (2018): Chronic immune response dysregulation in MDS pathogenesis. *Blood*; 132(15):1553-60.
21. Sallman DA, List A (2019): The role of innate immunity in MDS pathogenesis. *Hemasphere*; 3(S2):135-7.
22. Ganan-Gomez I, Wei Y, Starczynowski DT, Colla S, Yang H, Cabrero-Calvo M, et al. (2015): Deregulation of innate immune and inflammatory signaling in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*; 29(7):1458-69.
23. Foran JM, Shammo JM (2012): Clinical presentation, diagnosis, and prognosis of myelodysplastic syndromes. *The American journal of medicine*; 125(7 Suppl):S6-13.
24. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. (2016): The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*; 127(20):2391-405.
25. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. (2009): The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*; 114(5):937-51.
26. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. (1997): International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*; 89(6):2079-88.
27. Neukirchen J, Lauseker M, Blum S, Giagounidis A, Lübbert M, Martino S, et al. (2014): Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: a multicenter study. *Leukemia research*; 38(1):57-64.
28. de Swart L, Smith A, Johnston TW, Haase D, Droste J, Fenaux P, et al. (2015): Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients

- with lower-risk myelodysplastic syndromes: a report from the prospective European LeukaemiaNet MDS (EUMDS) registry. *Br J Haematol*; 170(3):372-83.
29. Kasprzak A, Nachtkamp K, Gattermann N, Germing U (2022): Assessing the Prognosis of Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS). *Cancers*; 14(8):1941.
 30. Haferlach T, Gattermann N, Giagounidis A (2021): *Myelodysplastische Syndrome von A bis Z*. Thieme Verlag Stuttgart.
 31. Germing U, Oliva EN, Hiwase D, Almeida A (2019): Treatment of Anemia in Transfusion-Dependent and Non-Transfusion-Dependent Lower-Risk MDS: Current and Emerging Strategies. *HemaSphere*; 3(6):e314.
 32. Dayyani F, Conley AP, Strom SS, Stevenson W, Cortes JE, Borthakur G, et al. (2010): Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer*; 116(9):2174-9.
 33. Neukirchen J, Lauseker M, Hildebrandt B, Nolting AC, Kaivers J, Kobbe G, et al. (2017): Cytogenetic clonal evolution in myelodysplastic syndromes is associated with inferior prognosis. *Cancer*; 123(23):4608-16.
 34. World Health Organization (WHO) (2020): Health Topics Anaemia. [Zugriff: 24.10.2022]. URL: <http://www.who.int/topics/anaemia/en/>.
 35. World Health Organization (WHO) (1968): Nutritional anaemias: report of a WHO scientific group. Stand: 1968 [Zugriff: 16.04.2023]. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40707/WHO_TRS_405.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
 36. Beutler E, Waalen J (2006): The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*; 107(5):1747-50.
 37. Oncology Information Service (2019): Therapiemonitor MDS - Analysen über das geplante Anwendungsgebiet (AWG) von Luspatercept bei Myelodysplastischen Syndromen (MDS) auf der Basis von Versorgungsdaten in Deutschland.
 38. Wang R, Gross CP, Halene S, Ma X (2009): Comorbidities and survival in a large cohort of patients with newly diagnosed myelodysplastic syndromes. *Leukemia research*; 33(12):1594-8.
 39. Oliva EN, Finelli C, Santini V, Poloni A, Liso V, Cilloni D, et al. (2012): Quality of life and physicians' perception in myelodysplastic syndromes. *Am J Blood Res*; 2(2):136-47.
 40. Stauder R, Yu G, Koinig KA, Bagguley T, Fenaux P, Symeonidis A, et al. (2018): Health-related quality of life in lower-risk MDS patients compared with age- and sex-matched reference populations: a European LeukemiaNet study. *Leukemia*; 32(6):1380-92.
 41. Balducci L (2006): Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes: impact on outcomes and quality of life. *Cancer*; 106(10):2087-94.
 42. Koutsavlis I (2016): Transfusion Thresholds, Quality of Life, and Current Approaches in Myelodysplastic Syndromes. *Anemia*; 2016:8494738.
 43. Platzbecker U, Hofbauer LC, Ehninger G, Hölig K (2012): The clinical, quality of life, and economic consequences of chronic anemia and transfusion support in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia research*; 36(5):525-36.
 44. Jansen AJ, Essink-Bot ML, Beckers EA, Hop WC, Schipperus MR, Van Rhenen DJ (2003): Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*; 121(2):270-4.
 45. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtkamp K, et al. (2011): Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic

- syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*; 96(10):1433-40.
46. Fröbel J, Cadeddu RP, Hartwig S, Bruns I, Wilk CM, Kündgen A, et al. (2013): Platelet proteome analysis reveals integrin-dependent aggregation defects in patients with myelodysplastic syndromes. *Molecular & Cellular Proteomics*; 12(5):1272-80.
 47. Toma A, Fenaux P, Dreyfus F, Cordonnier C (2012): Infections in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*; 97(10):1459-70.
 48. Bryan J, Jabbour E, Prescott H, Kantarjian H (2010): Thrombocytopenia in patients with myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol*; 47(3):274-80.
 49. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2020): Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: März 2024 [Zugriff: 03.04.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 50. Oliva EN, Platzbecker U, Fenaux P, Garcia-Manero G, LeBlanc TW, Patel BJ, et al. (2021): Targeting health-related quality of life in patients with myelodysplastic syndromes - Current knowledge and lessons to be learned. *Blood Rev*; 50:100851.
 51. Agberemi R, MDS UK Patient Support Group. Impact of myelodysplastic syndrome and its treatment on quality of life in patients. 2018.
 52. Escalante CP, Chisolm S, Song J, Richardson M, Salkeld E, Aoki E, et al. (2019): Fatigue, symptom burden, and health-related quality of life in patients with myelodysplastic syndrome, aplastic anemia, and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cancer Med*; 8(2):543-53.
 53. Thomas ML (2012): The impact of myelodysplastic syndromes on quality of life: lessons learned from 70 voices. *The Journal of Supportive Oncology*; 10(1):37-44.
 54. Soper J, Sadek I, Urniasz-Lippel A, Norton D, Ness M, Mesa R (2022): Patient and Caregiver Insights into the Disease Burden of Myelodysplastic Syndrome. *Patient Relat Outcome Meas*; 13:31-8.
 55. Lanier JB, Park JJ, Callahan RC (2018): Anemia in Older Adults. *Am Fam Physician*; 98(7):437-42.
 56. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2007): Revlimid® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: September 2023 [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 57. Steinmetz HT (2019): Analysen über das geplante Anwendungsgebiet (AWG) von Luspatercept bei Myelodysplastischen Syndromen (MDS) aus dem MDS-Register der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen (NIHO) in Deutschland.
 58. Germing U (2024): Registerabfrage "Patientenzahlen und -Charakteristika in der Niedrigrisiko-MDS" Abschlussbericht.
 59. Stahl M, Zeidan AM (2017): Lenalidomide use in myelodysplastic syndromes: Insights into the biologic mechanisms and clinical applications. *Cancer*; 123(10):1703-13.
 60. Sauntharajah Y, Nakamura R, Wesley R, Wang QJ, Barrett AJ (2003): A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*; 102(8):3025-7.
 61. Stahl M, DeVeaux M, de Witte T, Neukirchen J, Sekeres MA, Brunner AM, et al. (2018): The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Blood Adv*; 2(14):1765-72.
 62. Buckstein R, Chodirker L, Yee KWL, Geddes M, Leitch HA, Christou G, et al. (2023): The burden of red blood cell transfusions in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes and ring sideroblasts: an analysis of the prospective MDS-CAN registry. *Leuk Lymphoma*; 64(3):651-61.

63. 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.
64. Singhal D, Kutyna MM, Chhetri R, Wee LYA, Hague S, Nath L, et al. (2017): Red cell alloimmunization is associated with development of autoantibodies and increased red cell transfusion requirements in myelodysplastic syndrome. *Haematologica*; 102(12):2021-9.
65. Ackfeld T, Schmutz T, Guechi Y, Le Terrier C (2022): Blood Transfusion Reactions-A Comprehensive Review of the Literature including a Swiss Perspective. *J Clin Med*; 11(10):2859.
66. Shammo JM, Komrokji RS (2018): Clinical consequences of iron overload in patients with myelodysplastic syndromes: the case for iron chelation therapy. *Expert Rev Hematol*; 11(7):577-86.
67. Gattermann N (2018): Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS). *Int J Hematol*; 107(1):55-63.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Mitchell M, Gore SD, Zeidan AM (2013): Iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: where do we stand? *Expert Rev Hematol*; 6(4):397-410.
73. Novartis Pharma GmbH (2003): Desferal®; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 26.03.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
74. Novartis Europharm Limited (2006): EXJADE® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 26.03.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
75. Abetz L, Baladi JF, Jones P, Rofail D (2006): The impact of iron overload and its treatment on quality of life: results from a literature review. *Health Qual Life Outcomes*; 4:73.
76. Kubasch AS, Platzbecker U (2019): Setting Fire to ESA and EMA Resistance: New Targeted Treatment Options in Lower Risk Myelodysplastic Syndromes. *Int J Mol Sci*; 20(16):3853.

77. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. (2020): Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *New England Journal of Medicine*; 382(2):140-51.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Luspatercept (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Mio.-Euro-Grenze: Myelodysplastische Syndrome mit transfusionsabhängiger Anämie, vorbehandelt). [Zugriff: 26.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6259/2023-11-02_AM-RL-XII_Luspatercept_D-946_BAnz.pdf.
79. Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, et al. (2023): Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*; 402(10399):373-85.
80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome (MDS)). [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4666/2021-01-21_AM-RL-XII_Luspatercept_MDS_D-561_BAnz.pdf.
81. Germing U (2020): Registerabfrage - Analysen über das geplante Anwendungsgebiet (AWG) von Luspatercept bei Myelodysplastischen Syndromen (MDS) aus dem deutschen MDS-Register (ehemals Düsseldorf MDS-Register).
82. Robert Koch-Institut (RKI) (2016): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. [Zugriff: 21.11.2022]. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
83. Oncology Information Service (2020): Methodenbeschreibung für die O.I.s) Prävalenzschätzung des Myelodysplastischen Syndroms für das Jahr 2018 in Deutschland.
84. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2023): Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, Myeloische Leukämie (C92), Letzte Aktualisierung: 13.09.2022. [Zugriff: 31.03.2023]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html.
85. Patel JL, Abedi M, Cogle CR, Erba HP, Foucar K, Garcia-Manero G, et al. (2021): Real-world diagnostic testing patterns for assessment of ring sideroblasts and SF3B1 mutations in patients with newly diagnosed lower-risk myelodysplastic syndromes. *Int J Lab Hematol*; 43(3):426-32.
86. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2023): Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2023. [Zugriff: 07.03.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#651186>.
87. 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: 07.03.2024]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.fundstellen?p_uid=gast&p_aid=31946814&p_sprache=D&p_thema_id=2730&p_action=TRT#wrap.

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.

Vorbetrachtung

Wie bereits in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 erläutert, ist die Therapie mit einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie aus Sicht von BMS als zVT im neuen AWG E von Luspatercept zu betrachten. Im Folgenden werden für diese von der Festlegung des G-BA abweichende zVT die Behandlungsdauer, der Verbrauch sowie die entsprechenden Kosten pro Packung und pro Jahr ermittelt und dargestellt.

Zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit Anämie aufgrund von MDS stehen u.a. die Chelatbildner Deferasirox und Deferoxamin zur Verfügung [1, 2]. Deferasirox ist bei transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS jedoch nur zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung angezeigt, wenn eine Deferoxamin-Therapie kontraindiziert oder unangemessen ist [2]. Aus diesem Grund werden in den folgenden Abschnitten ausschließlich die Kosten einer Chelattherapie mit Deferoxamin aufgeführt.

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

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)
(gemäß WHO-Kriterien); RS: Ringsideroblasten				

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® [3].

Luspatercept wird zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne RS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, angewandt. Bei der Indikation MDS handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer für Luspatercept angegeben ist und es sich bei der Behandlung mit Luspatercept um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten

Wie von den Leitlinien empfohlen und vom G-BA im abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren von Luspatercept nach Überschreiten der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze dargelegt [4, 5], 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 Deferoxamin in Tabelle 3-10 basieren auf der Fachinformation von Deferoxaminmesilat [1].

Demnach erfolgt die Behandlung mit Deferoxamin fünf bis sieben Mal pro Woche, verabreicht über einen Zeitraum von 8-12 Stunden oder über einen Zeitraum von 24 Stunden, um eine höhere Eisenelimination zu erreichen. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer für Deferoxamin angegeben wird und es sich bei der Behandlung mit Deferoxamin um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Folglich ergeben sich insgesamt 260,7 (= 365 Tage/7 Tage × 5 Behandlungen) bis 365 Behandlungen (= 365 Tage/7 Tage × 7 Behandlungen), wobei jede Behandlung mit Deferoxamin 1 Tag in Anspruch nimmt. Dies resultiert in 260,7 bis 365 Behandlungstagen pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Luspatercept (Reblozyl®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne RS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO- basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Kontinuierlich in Zyklen: Einmal alle drei Wochen	17,4

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne RS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO- basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Patientenindividuell	Patienten- individuell
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung		Kontinuierlich: An fünf bis sieben Tagen pro Woche	260,7 – 365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>EPO: Erythropoetin; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); RS: Ringsideroblasten</p>			

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.

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

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 transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne RS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	17,4	1. Therapiejahr	
			<u>1. Zyklus:</u> 77,70 mg ^a (\cong 1 DSF à 75 mg + 1 DSF à 25 mg) <u>2. Zyklus:</u> 62,16 mg – 77,70 mg ^a (\cong 1 DSF à 75 mg – 1 DSF à 75 mg + 1 DSF à 25 mg) <u>3. und 4. Zyklus:</u> 62,16 mg – 103,34 mg ^a (\cong 1 DSF à 75 mg – 1 DSF à 75 mg + 2 DSF à 25 mg) <u>Ab 5. Zyklus:</u> 62,16 mg – 135,98 mg ^a (\cong 1 DSF à 75 mg – 2 DSF à 75 mg)	1.097,12 mg – 2.184,15 mg (\cong 17,4 DSF à 75 mg + 1 DSF à 25 mg – 30,8 DSF à 75 mg + 6 DSF à 25 mg)
			Folgetherapiejahre	
			62,16 mg – 135,98 mg ^a (\cong 1 DSF à 75 mg – 2 DSF à 75 mg)	1.081,58 mg – 2.365,97 mg (\cong 17,4 DSF à 75 mg – 34,8 DSF à 75 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne RS, mit sehr	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer		Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche		
		260,7	2.175,60 mg – 6.526,80 mg ^b (\cong 1 DSF à 2 g +	567.178,92 mg – 1.701.536,76 mg (\cong 260,7 DSF à 2 g +

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Injektions- oder Infusionslösung	niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind		1 DSF à 0,5 g – 3 DSF à 2 g + 2 DSF à 0,5 g)	260,7 DSF à 0,5 g – 782,1 DSF à 2 g + 521,4 DSF à 0,5 g)
		Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche 365	1.554,00 mg – 4.662,00 mg ^b (\cong 1 DSF à 2 g – 2 DSF à 2 g + 2 DSF à 0,5 g)	567.210,00 mg – 1.701.630,00 mg (\cong 365 DSF à 2 g – 730 DSF à 2 g + 730 DSF à 0,5 g)
<p>a: Basierend auf den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Luspatercept 0,8-1,75 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen. Diesem Umstand wurde in Form einer Spanne Rechnung getragen. Die Angaben zum Verbrauch sind auf zwei Nachkommastellen gerundet, für die Berechnung wurde mit dem ungerundeten Verbrauchswert gerechnet.</p> <p>b: Basierend auf den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene durchschnittliche Tagesdosis Deferoxamin 20-60 mg/kg Körpergewicht, wobei Deferoxamin fünf bis sieben Mal pro Woche gegeben werden sollte. Diesem Umstand wurde in Form einer Spanne Rechnung getragen.</p> <p>DSF: Durchstechflasche; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); RS: Ringsideroblasten</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]. Der Jahresverbrauch pro Patient:in wird in Milligramm und Anzahl an Durchstechflaschen (DSF) angegeben. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten wird jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die empfohlene Anfangsdosis von Luspatercept ist 1,0 mg/kg Körpergewicht (KG), verabreicht einmal alle drei Wochen [3].

Basierend auf den Angaben in der Fachinformation beträgt die minimale Dosis 0,8 mg/kg KG und die maximale Dosis 1,75 mg/kg KG. Die möglichen Dosisstufen sind durch Dosierungen in Höhe von 0,8 mg/kg KG, 1,0 mg/kg KG, 1,33 mg/kg KG und 1,75 mg/kg KG definiert.

Die Angaben zum Verbrauch sind auf zwei Nachkommastellen gerundet, für die Berechnung wurde mit dem ungerundeten Verbrauchswert gerechnet.

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 2021 des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung berücksichtigt. Demnach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen 77,7 kg [6]. Der Durchschnittspatient aus der pivotalen Zulassungsstudie COMMANDS wies ein Körpergewicht von 72,25 kg auf und liegt damit nahe den Annahmen des G-BA.

Der empfohlene Bereich der gewünschten Hb-Konzentration liegt zwischen 10 g/dl und 12 g/dl. Bei Patient:innen, die nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden Dosen der Anfangsdosis 1,0 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, oder keine Hb-Konzentration von ≥ 10 g/dl erreicht wird und der Hb-Anstieg < 1 g/dl beträgt, ist die Dosis auf 1,33 mg/kg zu erhöhen. Bei Patient:innen, die nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden Dosen von 1,33 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, oder keine Hb-Konzentration von ≥ 10 g/dl erreicht wird und der Hb-Anstieg < 1 g/dl beträgt, ist die Dosis wiederum auf 1,75 mg/kg zu erhöhen. Die Dosis sollte nicht häufiger als alle 6 Wochen (2 Anwendungen) erhöht werden und sollte die maximale Dosis von 1,75 mg/kg einmal alle 3 Wochen nicht übersteigen.

Im Falle eines Hb-Anstiegs > 2 g/dl im Vergleich zum Vordosis-Hb-Wert innerhalb von 3 Wochen ohne Transfusion ist die Reblozyl-Dosis um eine Dosisstufe zu reduzieren. Ist der Hb-Wert ohne Transfusion für mindestens 3 Wochen ≥ 12 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.

1. Therapiejahr

Gemäß Fachinformation liegt die empfohlene Anfangsdosis von Luspatercept bei 1,0 mg/kg KG. Eine Dosissteigerung ist nicht häufiger als alle sechs Wochen, eine Dosisreduktion maximal alle drei Wochen angezeigt. Im ersten Therapiejahr ergibt sich gemäß Fachinformation im ersten Behandlungszyklus folglich ein durchschnittlicher Verbrauch von 77,70 mg (= 1,0 mg/kg KG \times 77,7 kg) Luspatercept pro Patient:in. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von einer Durchstechflasche Luspatercept à 75 mg und einer Durchstechflasche Luspatercept à 25 mg. Nach einer möglichen Dosisreduktion um eine Dosisstufe im zweiten Behandlungszyklus beträgt die minimale Dosis 0,8 mg/kg KG. In der unteren Dosierungsspanne werden somit durchschnittlich 62,16 mg (= 0,8 mg/kg KG \times 77,7 kg) und in der oberen Dosierungsspanne weiterhin durchschnittlich 77,70 mg (= 1,0 mg/kg KG \times 77,7 kg) Luspatercept pro Patient:in verabreicht. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von

einer Durchstechflasche Luspatercept à 75 mg bis zu einer Durchstechflasche Luspatercept à 75 mg und einer Durchstechflasche Luspatercept à 25 mg. Im dritten und vierten Behandlungszyklus werden in der unteren Dosierungsspanne weiterhin 62,16 mg ($= 0,8 \text{ mg/kg KG} \times 77,7 \text{ kg}$) und in der oberen Dosierungsspanne nach einer möglichen Dosiserhöhung um eine Dosisstufe auf 1,33 mg/kg KG durchschnittlich 103,34 mg ($= 1,33 \text{ mg/kg KG} \times 77,7 \text{ kg}$) Luspatercept pro Patient:in verabreicht. Entsprechend wird in der unteren Dosierungsspanne eine Durchstechflasche Luspatercept à 75 mg und in der oberen Dosierungsspanne eine Durchstechflasche Luspatercept à 75 mg und zwei Durchstechflaschen Luspatercept à 25 mg benötigt. Erst ab dem fünften Behandlungszyklus wird die maximale Dosis von 1,75 mg/kg KG erreicht. In der unteren Dosierungsspanne werden weiterhin 62,16 mg ($= 0,8 \text{ mg/kg KG} \times 77,7 \text{ kg}$) und in der oberen Dosierungsspanne nach einer weiteren Dosiserhöhung um eine Dosisstufe auf 1,75 mg/kg KG durchschnittlich 135,98 mg ($= 1,75 \text{ mg/kg KG} \times 77,7 \text{ kg}$) Luspatercept pro Patient:in verabreicht. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von ein bis zu zwei Durchstechflaschen Luspatercept à 75 mg.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch im ersten Therapiejahr 1.097,12 mg ($= 1 \text{ Gabe} \times 77,70 \text{ mg} + 16,4 \text{ Gaben} \times 62,16 \text{ mg}$) bis zu 2.184,15 mg ($= 2 \text{ Gaben} \times 77,70 \text{ mg} + 2 \text{ Gaben} \times 103,34 \text{ mg} + 13,4 \text{ Gaben} \times 135,98 \text{ mg}$) Luspatercept pro Patient:in. Dies entspricht 17,4 Durchstechflaschen à 75 mg und 1 Durchstechflasche à 25 mg [$= 1 \text{ Gabe} \times (1 \text{ Durchstechflasche} \text{ à } 75 \text{ mg} + 1 \text{ Durchstechflasche} \text{ à } 25 \text{ mg}) + 16,4 \text{ Gaben} \times 1 \text{ Durchstechflasche} \text{ à } 75 \text{ mg}$] bis zu 30,8 Durchstechflaschen à 75 mg und 6 Durchstechflaschen à 25 mg [$= 2 \text{ Gaben} \times (1 \text{ Durchstechflasche} \text{ à } 75 \text{ mg} + 1 \text{ Durchstechflasche} \text{ à } 25 \text{ mg}) + 2 \text{ Gaben} \times (1 \text{ Durchstechflasche} \text{ à } 75 \text{ mg} + 2 \text{ Durchstechflaschen} \text{ à } 25 \text{ mg}) + 13,4 \text{ Gaben} \times 2 \text{ Durchstechflaschen} \text{ à } 75 \text{ mg}$].

Folgetherapiejahre

In den Folgetherapiejahren sind die minimale Dosis in Höhe von 0,8 mg/kg KG und die maximale Dosis in Höhe von 1,75 mg/kg KG über alle 17,4 Behandlungszyklen als Dosierungsspanne anzusetzen. Folglich werden in der unteren Dosierungsspanne durchschnittlich 62,16 mg ($= 0,8 \text{ mg/kg KG} \times 77,7 \text{ kg}$) und in der oberen Dosierungsspanne durchschnittlich 135,98 mg ($= 1,75 \text{ mg/kg KG} \times 77,7 \text{ kg}$) Luspatercept pro Patient:in pro Zyklus verabreicht. Das entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von ein bis zu zwei Durchstechflaschen Luspatercept à 75 mg je Gabe.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch in den Folgetherapiejahren 1.081,58 mg ($= 17,4 \text{ Gaben} \times 62,16 \text{ mg}$) bis zu 2.365,97 mg ($= 17,4 \text{ Gaben} \times 135,98 \text{ mg}$) Luspatercept pro Patient:in. Dies entspricht 17,4 Durchstechflaschen ($= 17,4 \text{ Gaben} \times 1 \text{ Durchstechflasche} \text{ à } 75 \text{ mg}$) bis zu 34,8 Durchstechflaschen à 75 mg ($= 17,4 \text{ Gaben} \times 2 \text{ Durchstechflaschen} \text{ à } 75 \text{ mg}$).

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten

Wie von den Leitlinien empfohlen und vom G-BA im abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren von Luspatercept nach Überschreiten der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze dargelegt, richtet sich die Transfusionstherapie mit EK nach dem individuellen Bedarf der Patient:innen [4, 5]. Daher sind konkrete Angaben zum Behandlungsmodus und zu den Behandlungstagen pro Patient:in pro Jahr nicht möglich.

Chelattherapie

Die empfohlene durchschnittliche Tagesdosis Deferoxamin liegt in der Regel zwischen 20 und 60 mg/kg KG [1]. 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 77,7 kg angesetzt [6].

Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche

Bei Gabe an fünf Tagen pro Woche werden in der unteren Dosierungsspanne durchschnittlich 2.175,60 mg ($= 20 \text{ mg/kg} \times 77,7 \text{ kg} \times 7 \text{ Tage}/5 \text{ Tage}$) und in der oberen Dosierungsspanne durchschnittlich 6.526,80 mg ($= 60 \text{ mg/kg} \times 77,7 \text{ kg} \times 7 \text{ Tage}/5 \text{ Tage}$) Deferoxamin pro Patient:in pro Behandlungstag verabreicht. Das entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von einer Durchstechflasche Deferoxamin à 2 g und einer Durchstechflasche Deferoxamin à 0,5 g bis zu drei Durchstechflaschen Deferoxamin à 2 g und zwei Durchstechflaschen Deferoxamin à 0,5 g pro Behandlungstag.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch 567.178,92 mg ($= 260,7 \text{ Behandlungstage} \times 2.175,60 \text{ mg}$) bis zu 1.701.536,76 mg ($= 260,7 \text{ Behandlungstage} \times 6.526,80 \text{ mg}$) Deferoxamin pro Patient:in. Dies entspricht 260,7 Durchstechflaschen à 2 g und 260,7 Durchstechflaschen à 0,5 mg [$= 260,7 \text{ Behandlungstage} \times (1 \text{ Durchstechflasche à } 2 \text{ g} + 1 \text{ Durchstechflasche à } 0,5 \text{ g})$] bis zu 782,1 Durchstechflaschen à 2 g und 521,4 Durchstechflaschen à 0,5 g [$= 260,7 \text{ Behandlungstage} \times (3 \text{ Durchstechflaschen à } 2 \text{ g} + 2 \text{ Durchstechflaschen à } 0,5 \text{ g})$].

Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche

Bei Gabe an sieben Tagen pro Woche werden in der unteren Dosierungsspanne durchschnittlich 1.554,00 mg ($= 20 \text{ mg/kg} \times 77,7 \text{ kg}$) und in der oberen Dosierungsspanne durchschnittlich 4.662,00 mg ($= 60 \text{ mg/kg} \times 77,7 \text{ kg}$) Deferoxamin pro Patient:in pro Behandlungstag verabreicht. Das entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von einer Durchstechflasche Deferoxamin à 2 g bis zu zwei Durchstechflaschen Deferoxamin à 2 g und zwei Durchstechflaschen Deferoxamin à 0,5 g pro Behandlungstag.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch 567.210,00 mg (= 365 Behandlungstage × 1.554,00 mg) bis zu 1.701.630,00 mg (= 365 Behandlungstage × 4.662,00 mg) Deferoxamin pro Patient:in. Dies entspricht 365 Durchstechflaschen à 2 g (= 365 Behandlungstage × 1 Durchstechflasche à 2 g) bis zu 730 Durchstechflaschen à 2 g und 730 Durchstechflaschen à 0,5 g [= 365 Behandlungstage × (2 Durchstechflaschen à 2 g + 2 Durchstechflaschen à 0,5 g)].

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 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.

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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Luspatercept (Reblozyl®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	REBLOZYL 25 mg Pulver z.Herst.e.Injekt.-Lsg.Dsfl. 1 St 25 mg PZN: 16166990 AVP: 1.358,00 €	1.281,44 € [2,00 € ^a ; 74,56 € ^b]
	REBLOZYL 75 mg Pulver z.Herst.e.Injekt.-Lsg.Dsfl. 1 St 75 mg PZN: 16167009 AVP: 3.974,34 €	3.748,66 € [2,00 € ^a ; 223,68 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Patienten-individuell	Patienten-individuell

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
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	DEFEROXAMINMESILAT 2 g Plv.z.Her.e.Inj.o.Inf.-Lsg. 10 St 2 g PZN: 12543295 AVP: 588,86 €	559,45 € [2,00 € ^a ; 27,41 € ^b]
	DEFEROXAMINMESILAT 0,5 g Plv.z.Her.e.Inj.-/Inf.-L. 10 St 500 mg PZN: 10274508 AVP: 155,71 €	146,86 € [2,00 € ^a ; 6,85 € ^b]
Stand Lauer-Taxe: 01.03.2024 a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V b: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 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 01.03.2024 entnommen. Tabelle 3-13 bildet die Apothekenverkaufspreise (AVP) bzw. Festbeträge auf Apothekenverkaufsebene (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ab. Sofern zutreffend, wurden folgende Abschläge von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Temporärer Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte bzw. 6 % für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel)
- 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 zVT 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 AWG nicht zugelassen sind. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wurde jeweils die kostengünstigste Packung oder Packungskombination, die zur Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauches notwendig ist, für die gesetzliche Krankenversicherung herangezogen. Mit den Preisen in Tabelle 3-13 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 3.974,34 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) [7]. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V in Höhe von derzeit 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % ($\cong 223,68$ €) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Produkte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 3.748,66 € (= 3.974,34 € - 2,00 € - 223,68 €).

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 1.358,00 € auf Basis der AMPreisV [7]. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V in Höhe von derzeit 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % ($\cong 74,56$ €) auf den ApU für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Produkte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 1.281,44 € (= 1.358,00 € - 2,00 € - 74,56 €).

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

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 588,86 €

auf Basis der AMPPreisV [7]. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V in Höhe von derzeit 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 6 % ($\cong 27,41$ €) auf den ApU für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Produkte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 559,45 € (= 588,86 € - 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 155,71 € auf Basis der AMPPreisV [7]. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V in Höhe von derzeit 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 6 % ($\cong 6,85$ €) auf den ApU für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Produkte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 146,86 € (= 155,71 € - 2,00 € - 6,85 €).

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 zVT 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 Packungen³. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresverbrauch dividiert durch die Anzahl an Einheiten (Durchstechflaschen) pro Packung. Bei dieser Kalkulation wurden jeweils die Packungen und Packungsgrößenkombinationen verwendet, welche den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisieren.

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

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresverbrauch pro Patient in Packungen ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c
Zu bewertendes Arzneimittel				
Luspatercept (Reblozyl®) Pulver zur Herstellung	REBLOZYL 75 mg Pulver z.Herst.e.Injekt.-Lsg.Dsfl. 1 St 75 mg	3.748,66 €	<u>1. Therapiejahr:</u> Untere Spanne: 17,4 DSF (17,4 Packungen)	65.226,68 €

³ Dargestellt ist, falls zutreffend, jeweils die auf zwei Nachkommastellen gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt jedoch mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.

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

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresverbrauch pro Patient in Packungen ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c	
einer Injektionslösung	PZN: 16167009 AVP: 3.974,34 €		Obere Spanne: 30,8 DSF (30,8 Packungen) <u>Folgetherapiejahre:</u> Untere Spanne: 17,4 DSF (17,4 Packungen) Obere Spanne: 34,8 DSF (34,8 Packungen)	115.458,73 € 65.226,68 € 130.453,37 €	
	REBLOZYL 25 mg Pulver z.Herst.e.Injekt.- Lsg.Dsfl. 1 St 25 mg PZN: 16166990 AVP: 1.358,00 €	1.281,44 €	<u>1. Therapiejahr:</u> Untere Spanne: 1 DSF (1 Packung) Obere Spanne: 6 DSF (6 Packungen) <u>Folgetherapiejahre:</u> Untere Spanne: - Obere Spanne: -	1.281,44 € 7.688,64 € - -	
	<i>Spanne Luspatercept 1. Therapiejahr:</i>				66.508,12 € – 123.147,37 €
	<i>Spanne Luspatercept Folgetherapiejahre:</i>				65.226,68 € – 130.453,37 €
	Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bedarfsgerechte Transfusions-therapie mit Erythrozytenkonzentraten	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell	
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	DEFEROXAMINME SILAT 2 g Plv.z.Herst.e.Inj.o.Inf.- Lsg. 10 St 2 g PZN: 12543295 AVP: 588,86 €	559,45 €	<u>Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche:</u> Untere Spanne: 260,7 DSF (26,07 Packungen) Obere Spanne: 782,1 DSF (78,21 Packungen) <u>Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche:</u> Untere Spanne: 365 DSF (36,50 Packungen)	14.584,86 € 43.754,58 € 20.419,93 €	

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresverbrauch pro Patient in Packungen ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c
			Obere Spanne: 730 DSF (73 Packungen)	40.839,85 €
	DEFEROXAMINME SILAT 0,5 g Plv.z.Her.e.Inj.-/Inf.- L. 10 St 500 mg PZN: 10274508 AVP: 155,71 €	146,86 €	<u>Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche:</u> Untere Spanne: 260,7 DSF (26,07 Packungen) Obere Spanne: 521,4 DSF (52,14 Packungen) <u>Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche:</u> Untere Spanne: - Obere Spanne: 730 DSF (73 Packungen)	3.828,64 € 7.657,28 € - 10.720,78 €
			<i>Spanne Chelattherapie bei Gabe an 5 Tagen pro Woche:</i>	18.413,50 € – 51.411,86 €
			<i>Spanne Chelattherapie bei Gabe an 7 Tagen pro Woche:</i>	20.419,93 € – 51.560,63 €
<p>a: Vgl. Tabelle 3-13 b: Vgl. Tabelle 3-12 c: Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen AVP: Apothekenverkaufspreis; DSF: Durchstechflasche; PZN: Pharmazentralnummer</p>				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne RS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne RS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Nicht zutreffend	-	-
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung		Bereitstellung einer Infusionspumpe	Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche	
			1	260,7
			Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche	
1	365			
EPO: Erythropoetin; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); RS: Ringsideroblasten				

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 unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels 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 Hb-Wert der Patient:in bestimmt und der Blutdruck überwacht werden [3]. Da es sich bei diesen Untersuchungen jedoch um Routineuntersuchungen handelt, stellen die Untersuchungen gemäß der G-BA-Modulvorlage keine zusätzlichen GKV-Leistungen dar.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Chelattherapie

Gemäß Fachinformation wird Deferoxamin bzw. Deferoxaminmesilat in Abhängigkeit des sFerritin-Spiegels gegeben [1]. Folglich muss der sFerritin-Spiegel regelmäßig bestimmt werden. Da es sich bei dieser Bestimmung jedoch um eine Routineuntersuchung handelt, stellt die Untersuchung gemäß der G-BA-Modulvorlage keine zusätzliche GKV-Leistung dar.

Weiterhin geht aus der Fachinformation hervor, dass die langsame subkutane Infusion von Deferoxamin unter Verwendung einer tragbaren, leichten Infusionspumpe als wirksam und für ambulante Patient:innen als besonders geeignet gilt, wobei die Zusammensetzung von Deferoxaminmesilat keine subkutane Bolusinjektion erlaubt. Laut Fachinformation sollte die Infusion zudem über einen Zeitraum von 8-12 Stunden oder über einen Zeitraum von 24 Stunden verabreicht werden [1]. Die intravenöse Gabe von Deferoxamin ist gemäß Fachinformation zwar nicht ausgeschlossen, kommt allerdings nur bei Patient:innen in Betracht, die bei subkutaner Infusion eine mangelhafte Therapiedisziplin zeigen oder keine kontinuierliche subkutane Infusion durchführen können, sowie bei Patient:innen mit kardialen Problemen infolge der Eisenüberladung. Die Fachinformation weist darauf hin, dass der klinische Nutzen dieser Art der Anwendung begrenzt ist und von zusätzlichen subkutanen Infusionen begleitet werden sollte. Weiterhin bedarf die Implantation eines intravenösen Infusionssystems grundsätzlich eines invasiven Eingriffs, der mit hohen stationären Kosten und einem erhöhten Infektionsrisiko für Patient:innen verbunden sein kann.

Für die Behandlung der Zielpopulation mit Deferoxamin entstehen folglich zusätzlich notwendige GKV-relevante Kosten für die Bereitstellung einer Infusionspumpe.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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	178,50 €

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. Dabei sind zum einen Pumpen zur Infusions-/Arzneimitteltherapie, mechanisch, hydraulisch, pneumatisch, chemisch zur einmaligen Verwendung unter Produktart 03.29.07.0 gelistet [8]. Zum anderen sind Pumpen zur Infusions-/Arzneimitteltherapie, elektromotorisch, netzunabhängig unter Produktart 03.29.09.0 gelistet.

Beispielhaft ist in Tabelle 3-16 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 [9]. Gemäß § 127 SGB V schließen Krankenkassen, ihre Landesverbände oder Arbeitsgemeinschaften Verträge mit Leistungserbringern über die Einzelheiten der Versorgung mit Hilfsmitteln ab – auch über die Preise. Da die Verträge nicht öffentlich zugänglich sind und stark divergieren können, ist eine allgemeingültige Bezifferung der Kosten nicht möglich. Zum 01.03.2024 ist jedoch für oben genannte Pumpe in der Lauer-Taxe ein Apothekeneinkaufspreis i. H. v. 1.800,00 € für 12 Stück gelistet. Zuzüglich der Mehrwertsteuer in Höhe von 19 % kostet eine Packung 2.142,00 € (dies entspricht 178,50 € pro Pumpe) [10].

Weitere Leistungen, die aus den Fachinformationen zu Reblozyl® und Deferoxaminmesilat hervorgehen, bleiben wie oben beschrieben an dieser Stelle unberücksichtigt, da es sich lediglich um Empfehlungen und nicht um zwingend durchzuführende Leistungen handelt [1, 3].

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)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Luspatercept (Reblozyl®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne RS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne RS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Nicht zutreffend	-
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung		Bereitstellung einer Infusionspumpe	Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche
			46.534,95 €
		Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche	
			65.152,50 €
EPO: Erythropoetin; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); RS: Ringsideroblasten			

Sonstige GKV-Leistungen

Die Angabe der Kosten sonstiger GKV-Leistungen basiert auf der aktuellen Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Luspatercept sowie der Fachinformation zu Deferoxaminmesilat im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie [1, 3]. Die Bezeichnung der Leistung sowie die Kosten pro Einheit sind in Tabelle 3-18 aufgeführt. Die Kosten werden der

sogenannten Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“) entnommen[11]. Die daraus resultierenden Kosten für sonstige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr sind in Tabelle 3-19 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.“

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Chelattherapie

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

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

Tabelle 3-18: 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	81,00 €
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 pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
Luspatercept (Reblozyl®) Pulver zur Herstellung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung gemäß Anlage 3	1. Therapiejahr			
		81,00 €	1	17,4	1.409,40 €
		Folgetherapiejahre			

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl der Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
einer Injektionslösung	Teil 7 b Ziffer 1 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen	81,00 €	1	17,4	1.409,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	-	-	-	-	-
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung gemäß Anlage 3 Teil 7 Ziffern 6 und 8 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen	Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche			
		54,00 €	1	260,7	14.077,80 €
		Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche			
		54,00 €	1	365	19.710,00 €

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.

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

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 transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne RS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	1. Therapiejahr			
		66.508,12 € – 123.147,37 €	-	1.409,40 €	67.917,52 € – 124.556,77 €
		Folgetherapiejahre			
		65.226,68 € – 130.453,37 €	-	1.409,40 €	66.636,08 € – 131.862,77 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bedarfsgerechte Transfusions-therapie mit Erythrozytenkonzentraten	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne RS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend	Patienten-individuell	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Patienten-individuell
Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung		Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche			
		18.413,50 € – 51.411,86 €	46.534,95 €	14.077,80 €	79.026,25 € – 112.024,61 €
	Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche				
		20.419,93 € – 51.560,63 €	65.152,50 €	19.710,00 €	105.282,43 € – 136.423,13 €

	angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind				
EPO: Erythropoetin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); RS: Ringsideroblasten					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungskontext

Luspatercept ist im vorliegenden AWG indiziert zur Anwendung bei erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne RS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.

Die in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Patientenzahlen schließen alle Patient:innen ein, die für eine Behandlung mit Luspatercept infrage kommen. Der Anteil von Luspatercept an den künftigen Verordnungen im vorliegenden AWG 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 AWGs zu erwarten sind.

Bislang standen in Deutschland lediglich ESA (Epoetin alfa und Epoetin zeta) und die bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie zur Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS zur Verfügung. Epoetin alfa und Epoetin zeta sind die einzigen in Deutschland zugelassenen ESA-Vertreter zur Behandlung von Patient:innen mit niedrigem sEPO-Spiegel (sEPO < 200 U/l) [12, 13], kommen aber im vorliegenden AWG E nicht (mehr) infrage. Bedarfsgerechte Transfusionen mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie stellen supportive Therapieoptionen im vorliegenden AWG dar und werden in Abhängigkeit des klinischen Zustandes der Patient:innen von den Leitlinien empfohlen [5].

Es ist zu erwarten, dass sich die Versorgungsanteile der in Deutschland zugelassenen Therapieoptionen zur Behandlung von transfusionsabhängigen Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen ohne RS verändern. Eine belastbare Schätzung des Versorgungsanteils von Luspatercept nach der Zulassung ist jedoch nicht möglich.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation von Reblozyl® ist Luspatercept in den folgenden Fällen kontraindiziert [3]:

- 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 extra-medullärer Hämatopoese (EMH-Herde) benötigen

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

Therapieabbrüche

Aus dem deutschen Versorgungskontext stehen keine Daten zur Verfügung, welche eine Abschätzung der Therapieabbrüche ermöglichen. In den bereits zugelassenen AWGs von Luspatercept zeigten sich jedoch geringe Raten ($\leq 8\%$ der Patient:innen) an Therapieabbrüchen. Dieser Aspekt zur Prognose der Versorgungsanteile von Luspatercept ist somit aller Voraussicht nach vernachlässigbar.

Patientenpräferenzen

Die Behandlung von MDS-Patient:innen erfolgt in Abhängigkeit des klinischen Zustands, von Begleiterkrankungen und unter Berücksichtigung des Therapiewunschs der Patient:innen. Vor der Marktzulassung von Luspatercept in Deutschland, war die Transfusionstherapie mit EK, gegebenenfalls in Kombination mit einer Chelattherapie, die einzige Behandlungsoption für Patient:innen in der Zielpopulation. Aufgrund der in Abschnitt 3.2.2 beschriebenen Einschränkungen sind Transfusions- sowie Chelattherapien jedoch nicht die wirksamsten Therapieoptionen.

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

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

Luspatercept wird als subkutane Injektion in einem Abstand von drei Wochen appliziert. Besondere technische oder organisatorische Voraussetzungen für die Injektion bestehen nicht, sodass Luspatercept sowohl im ambulanten als auch im stationären Setting verabreicht werden kann. Da Patient:innen mit MDS vorwiegend im ambulanten Bereich behandelt werden und nur selten länger als eine Woche stationär aufgenommen werden, ist davon auszugehen, dass Luspatercept vorwiegend im ambulanten Bereich verabreicht wird.

Fazit

Luspatercept ist indiziert für erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko ohne RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind. Die Anzahl der in dieser Indikation betroffenen Patient:innen in Deutschland wurde in Abschnitt 3.2.4 ermittelt und liegt für die GKV-Population bei 707-1.008 Patient:innen.

Es bestehen nur wenige Kontraindikationen oder andere Gründe, die die Anwendbarkeit von Luspatercept einschränken könnten. Eine quantitative Aussage zu den Versorgungsanteilen ist daher nicht möglich.

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

Aus den oben genannten Gründen lässt sich eine Abschätzung des Versorgungsanteils von Luspatercept nicht vornehmen, sodass sich keine Änderungen in der geschätzten Größe der Zielpopulation gemäß Abschnitt 3.2.4 ergeben. Eine Abschätzung zur Änderung der Jahrestherapiekosten ist aufgrund der qualitativen Diskussion der Versorgungsanteile nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Angaben zur Behandlungsdauer

Die Angaben in diesem Abschnitt beziehen sich auf die Angaben der jeweiligen Fachinformationen.

Angaben zum Verbrauch

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zum Verbrauch wurden jeweils den Fachinformationen von Reblozyl® und Deferoxaminmesilat entnommen. Bei körperegewichtabhängigen Dosierungen wurde der Standardpatient gemäß Mikrozensus 2021 (bezogen auf www.destatis.de) zugrunde gelegt.

Angaben zu Kosten der Arzneimittel

Für die Ermittlung der Apothekenabgabepreise für Reblozyl® und Deferoxaminmesilat und die Berechnung der Kosten für die GKV wurden die Arzneimittelpreisverordnung und gesetzlich vorgeschriebene Rabatte nach § 130 Abs. 1a SGB V und nach § 130a Abs. 1 SGB V herangezogen. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 01.03.2024 aus der Lauer-Taxe.

Angaben zu Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen

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

Angaben zu Jahrestherapiekosten

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

Angaben zu Versorgungsanteilen

Die Angaben zu Versorgungsanteilen wurden der Produktinformation von Reblozyl® 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. Novartis Pharma GmbH (2003): Desferal®; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 26.03.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Novartis Europharm Limited (2006): EXJADE® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 26.03.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2020): Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: März 2024 [Zugriff: 03.04.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Luspatercept (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Mio.-Euro-Grenze: Myelodysplastische Syndrome mit transfusionsabhängiger Anämie, vorbehandelt). [Zugriff: 26.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6259/2023-11-02_AM-RL-XII_Luspatercept_D-946_BAnz.pdf.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) (2024): Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome, MDS). [Zugriff: 18.03.2024]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds/@_@guideline/html/index.html.
6. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2021): Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse). [Zugriff: 07.03.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.
7. Bundesregierung (1980): Arzneimittelpreisverordnung (AMPreis V) vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147) Zuletzt geändert durch Art. 5 G v. 19.7.2023 I Nr. 197. [Zugriff: 25.08.2023]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.
8. GKV-Spitzenverband (2024): Hilfsmittelverzeichnis. [Zugriff: 26.03.2024]. URL: <https://hilfsmittel.gkv-spitzenverband.de/home/verzeichnis/45d10433-eb9f-4a6d-ad89-f9fdebfb7c5a%2F51e36782-0921-41dd-8575-60bf578c67f9>.
9. Baxter Deutschland GmbH (2022): Baxter INFusor. Die Elastomerpumpe. [Zugriff: 05.04.2024]. URL: <https://ecatalog.baxter.com/ecatalog/loadResource.blob?bid=20002949>.

10. ABDA Artikelstamm (2024): FOLFUSOR SV 4 DEHP-frei tragb.Elastomer-Inf.Sys. [Zugriff: 12.04.2024]. URL: <https://www.pharmazie.com/#/>.
11. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2022): Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. [Zugriff: 30.01.2024]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
12. Pfizer Europe MA EEIG (2007): Retacrit® Injektionslösung in Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juli 2023 [Zugriff: 26.03.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Janssen-Cilag GmbH (1994): ERYPO® FS 1000 I.E./0,5 ml / 2000 I.E./0,5 ml / 3000 I.E./0,3 ml / 4000 I.E./0,4 ml / 10 000 I.E./ml / 40 000 I.E./ml; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 26.10.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Oncology Information Service (2019): Therapiemonitor MDS - Analysen über das geplante Anwendungsgebiet (AWG) von Luspatercept bei Myelodysplastischen Syndromen (MDS) auf der Basis von Versorgungsdaten in Deutschland.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Luspatercept (Reblozyl®) mit Stand März 2024 entnommen [1].

Anforderungen an die Diagnostik

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

Anforderungen an die Qualifikation des ärztlichen und medizinischen Personals

Die Behandlung mit Reblozyl® sollte durch einen Arzt/eine Ärztin mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Erkrankungen eingeleitet werden.

Anforderungen an die Infrastruktur

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

Anforderungen an die Anwendung und Behandlungsdauer

Dosierung

Vor jeder Reblozyl®-Anwendung muss der Hämoglobinspiegel (Hb-Spiegel) der Patient:innen bestimmt werden. Wenn vor der 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 3 Wochen.

Dosissteigerung bei unzureichendem Ansprechen bei MDS: Wenn Patient:innen nach mindestens 2 aufeinanderfolgenden Dosen von 1,0 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, oder keine Hb-Konzentration von ≥ 10 g/dl erreichen und der Hb-Anstieg < 1 g/dl beträgt, ist die Dosis auf 1,33 mg/kg zu erhöhen. Wenn Patient:innen nach mindestens 2 aufeinanderfolgenden Dosen von 1,33 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, oder keine Hb-Konzentration von ≥ 10 g/dl erreichen und der Hb-Anstieg < 1 g/dl beträgt, ist die Dosis auf 1,75 mg/kg zu erhöhen. Die Dosis sollte nicht häufiger als alle 6 Wochen (2 Anwendungen) erhöht werden und sollte die maximale Dosis von 1,75 mg/kg einmal alle 3

Wochen nicht übersteigen. Die Dosis sollte nicht unmittelbar nach einer Dosisverzögerung erhöht werden.

Bei Patient:innen mit einem Vordosis-Hb-Spiegel von > 9 g/dl, die noch keine Transfusionsunabhängigkeit erreicht haben, ist nach Ermessen des Arztes/der Ärztin eventuell eine Dosiserhöhung erforderlich. Das Risiko eines Hb-Anstiegs über den Zielschwellenwert bei gleichzeitiger Transfusion kann nicht ausgeschlossen werden. Wenn ein Patient/eine Patientin kein Ansprechen (z. B. Transfusionsunabhängigkeit) mehr zeigt, ist die Dosis um eine Dosisstufe zu erhöhen (siehe Tabelle 3-21).

Erhöhung auf die nächste Dosisstufe

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

Tabelle 3-21: Erhöhung auf die nächste Dosisstufe bei MDS

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

Dosisreduktion und Dosisverzögerung

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

Ist der Hb-Wert ohne Transfusion für mindestens 3 Wochen ≥ 12 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 sind in der nachfolgenden Tabelle 3-22 aufgeführt.

Tabelle 3-22: Dosisreduktion für Luspatercept bei MDS

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

Dosisänderung aufgrund von Nebenwirkungen

Anweisungen für Behandlungsunterbrechungen oder Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Luspatercept-Behandlung sind in 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, erhalten Patient:innen so bald wie möglich Reblozyl[®] und die Dosisgabe wird wie verordnet fortgesetzt mit mindestens 3 Wochen Abstand zwischen den Dosen.

Patient:innen mit Verlust des Ansprechens

Wenn Patient:innen nicht mehr auf Reblozyl[®] 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, einschließlich keines Anstiegs des Hb-Ausgangswerts 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 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation)
- Patient:innen, die eine Behandlung zur Kontrolle des Wachstums von Herden extra medullärer 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 Patienten mit Beta-Thalassämie mit höherem Risiko in Betracht gezogen werden.

Bei MDS-Patient:innen wurden TEE bei 3,9 % (13/335) der mit Luspatercept behandelten Patient:innen berichtet. Zu den gemeldeten TEE zählten zerebrale Ischämie und Schlaganfall bei 1,2 % (4/335) der Patient:innen. Alle TEE traten bei Patient:innen mit signifikanten Risikofaktoren (Vorhofflimmern, Schlaganfall oder Herzinsuffizienz und periphere Gefäßerkrankung) auf und standen nicht in Zusammenhang mit einer Erhöhung des Hb-Spiegels, der Thrombozytenwerte oder mit Hypertonie.

Erhöhter Blutdruck

In den pivotalen Studien bei MDS und Beta-Thalassämie verzeichneten Patient:innen, die Luspatercept erhielten, einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks von bis zu 5 mmHg gegenüber dem Ausgangswert (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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 6 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Der potenzielle Nutzen einer Behandlung mit Reblozyl® muss bei anhaltender Hypertonie oder bei Verschlimmerung einer bereits bestehenden Hypertonie neu bewertet werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Eisenchelatoren beeinflusste die Pharmakokinetik von Luspatercept nicht.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für mindestens 3 Monate nach der Behandlung mit Reblozyl® eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Vor Beginn der

Behandlung mit Reblozyl® muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden und die Patientenkarte muss ihnen ausgehändigt 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 Reblozyl® 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

5 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 ($\leq 25\text{ °C}$) oder für bis zu 24 Stunden bei $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ belegt.

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

Frieren Sie die rekonstituierte Lösung nicht ein.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nicht einfrieren.

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Die Rekonstitution des Arzneimittels

Reblozyl[®] wird als lyophilisiertes Pulver zur Rekonstitution vor der Anwendung geliefert. Zur Rekonstitution von Reblozyl[®] darf nur Wasser für Injektionszwecke (WFI) verwendet werden. Die erforderliche Anzahl an Reblozyl[®]-Durchstechflaschen ist zu rekonstituieren, um die gewünschte Dosis zu erreichen. Für die Rekonstitution muss eine Spritze mit geeigneter Skalierung verwendet werden, um die korrekte Dosierung sicherzustellen.

Die folgenden Schritte sind bei der Rekonstitution zu befolgen:

1. Entfernen Sie den farbigen Verschluss von der Durchstechflasche und wischen Sie diese oben mit einem Alkoholtupfer ab.
2. Reblozyl[®] 25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Geben Sie 0,68 ml WFI in die Durchstechflasche unter Verwendung einer Spritze mit geeigneter Skalierung und einer Nadel, mit der der Strahl direkt auf das lyophilisierte Pulver

gerichtet wird. Eine Minute stehen lassen. Eine Einzeldosis-Durchstechflasche von 25 mg ergibt mindestens 0,5 ml Luspatercept 50 mg/ml.

Reblozyl® 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

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

3. Entsorgen Sie die zur Rekonstitution verwendete Nadel und Spritze. Verwenden Sie sie nicht für die subkutane Injektion.
4. Schwenken Sie die Durchstechflasche in einer kreisförmigen Bewegung vorsichtig 30 Sekunden lang. Danach stoppen Sie die Schwenkbewegung und lassen die Durchstechflasche für 30 Sekunden aufrecht ruhen.
5. Prüfen Sie die Durchstechflasche auf nicht gelöstes Pulver in der Lösung. Wenn nicht gelöstes Pulver vorhanden ist, wiederholen Sie Schritt 4, bis das Pulver vollständig gelöst ist.
6. Drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf und schwenken Sie sie in dieser Position für 30 Sekunden. Drehen Sie die Durchstechflasche wieder in die aufrechte Position und lassen Sie sie für 30 Sekunden ruhen.
7. Wiederholen Sie Schritt 6 sieben weitere Male, um die vollständige Rekonstitution des Produkts an den Seiten der Durchstechflasche zu gewährleisten.
8. Untersuchen Sie die zubereitete Lösung vor der Verabreichung visuell. Nach ordnungsgemäßer Mischung ist die rekonstituierte Reblozyl®-Lösung eine farblose, leicht gelbliche, klare bis leicht schillernde Lösung ohne sichtbare Schweb- und Fremdpartikel. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn nicht gelöstes Produkt oder Schweb- und Fremdpartikel sichtbar sind.
9. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht unverzüglich verwendet wird, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation zu Lagerbedingungen.

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Im EPAR wird im Annex IIb „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den 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

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Ein aktualisierter RMP wird zum vom CHMP vereinbarten Zeitpunkt vorgelegt.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor Markteinführung von Reblozyl® in den einzelnen Mitgliedsstaaten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sich mit der zuständigen nationalen Behörde über den Inhalt und das Format des Ausbildungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, einigen.

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Reblozyl® in Verkehr gebracht wird, alle medizinischen Fachpersonen, die beabsichtigen, Reblozyl® zu verschreiben, ein Informationspaket für medizinische Fachpersonen erhalten, das Folgendes enthält:

1. Informationen dazu, woher die aktuelle Fachinformation zu beziehen ist
2. Checkliste für medizinische Fachpersonen
3. Patientenkarte (nur für Frauen im gebärfähigen Alter).

Checkliste für medizinische Fachpersonen

Die Checkliste für medizinische Fachpersonen ist vor Beginn jeder Behandlung, bei jeder Verabreichung und dann in regelmäßigen Abständen bei den Nachuntersuchungen einzusetzen. Die Checkliste für medizinische Fachpersonen sollte folgende wichtige Mitteilungen enthalten:

- Informationen über tierexperimentelle Studien, die eine Luspatercept-Reproduktions- und Embryo-Fötus-Toxizität zeigen und daher während der Schwangerschaft kontraindiziert sind.
- Hinweis darauf, dass Luspatercept während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütung anwenden, kontraindiziert sind.
- Notwendigkeit einer Beratung vor Behandlungsbeginn und regelmäßig danach in Bezug auf das potenzielle teratogene Risiko von Luspatercept sowie hinsichtlich der erforderlichen Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos.
- Vor Beginn der Behandlung muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, und der verschreibende Arzt muss sich vergewissern, dass das Ergebnis negativ ist. Der Test muss in angemessenen Abständen wiederholt werden.
- Die 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:

- Anweisungen für Frauen im gebärfähigen Alter über:
 - 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 [2]:

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 ^a
Herde extramedullärer Hämatopoese (in der Beta-Thalassämie-Population)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitte 4.3, 4.4, und 4.8 der Fachinformation Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation Rechtlicher Status: Luspatercept unterliegt der Verschreibungspflicht	Keine ^a
Wichtige potenzielle Risiken		
Hämatologische Malignitäten (inkl. AML)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitte 4.2 und 5.3 der Fachinformation Rechtlicher Status: Luspatercept unterliegt der Verschreibungspflicht.	Keine ^a
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 ^a
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-transfusions-abhängiger Beta-Thalassämie)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation Rechtlicher Status: Luspatercept unterliegt der Verschreibungspflicht	Keine ^a
Fehlende Informationen		
Langfristige Sicherheit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Keine. Rechtlicher Status: Luspatercept unterliegt der Verschreibungspflicht.	Keine ^a

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
a: 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 den Informations- und Schulungsmaterialien als durchzuführende Risikominimierungsmaßnahme (Tabelle 3-24) folgt den EU-RMP-Vorgaben und wird in Abstimmung mit der nationalen Behörde vorgenommen.

Implementierung der Informations- und Schulungsmaterialien

Es wurden Informations- und Schulungsmaterialien erstellt, die in Absprache mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vor der Markteinführung an Ärzte, die Luspatercept verschreiben können, versendet wurden. Alle darauffolgenden Aktualisierungen der deutschen Informations- und Schulungsmaterialien sind im Hinblick auf Format, Inhalt, Notwendigkeit eines aktiven Versands als auch Verteilerkreis mit der nationalen Behörde abzustimmen. Die behördlich genehmigten Schulungsmaterialien sowie die Fach- und Gebrauchsinformation stehen auf einer von BMS erstellten Internetseite (<https://www.bms.com/de/our-medicines.html#reblozyl>) zum Herunterladen oder zur Bestellung zur Verfügung.

Die Informations- und Schulungsmaterialien in Deutschland entsprechen den Anforderungen des Anhangs II D der Produktinformation und umfassen:

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

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere

bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem EPAR abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Luspatercept bekannt [1, 2].

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zugrunde. Hierzu gehören insbesondere die Fachinformation und der EPAR.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2020): Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: März 2024 [Zugriff: 03.04.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2024): Assessment report Reblozyl International non-proprietary name: luspatercept. [Zugriff: 23.04.2024]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl>.

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 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung Hämoglobinspiegel	Vor jeder Reblozyl-Anwendung muss der Hämoglobinspiegel (Hb-Spiegel) der Patienten bestimmt werden. (Seite 1, Abschnitt 4.2)	ja
2	Überwachung Blutdruck	Der Blutdruck sollte vor jeder Luspatercept-Verabreichung überwacht werden. (Seite 2, Abschnitt 4.4)	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben entstammen der Fachinformation von Reblozyl® mit Stand vom März 2024 [1].

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	32028	Hämoglobin
2	Überwachung des Blutdrucks	27324	Langzeit-Blutdruckmessung

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

Den zuvor dargestellten Angaben liegt die EBM-Version des 1. Quartals 2024 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: März 2024 [Zugriff: 03.04.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2024): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 1. Quartal 2024. [Zugriff: 07.03.2024]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2024.pdf.