



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Luspatercept

Vom 21. September 2023

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	20
4.	Verfahrensablauf .....	21
5.	Beschluss .....	23
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	33
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>39</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	39
2.	Bewertungsentscheidung .....	39
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	39
2.2	Nutzenbewertung .....	39
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>40</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	41
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	46
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	47
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	47
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	48
5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	48
5.2	Stellungnahme der Chiesi GmbH.....	92
5.3	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	97

<b>5.4</b>	<b>Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH .....</b>	<b>101</b>
<b>5.5</b>	<b>Stellungnahme der DGHO.....</b>	<b>110</b>
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>129</b>
<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....</b>	<b>129</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>141</b>

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Luspatercept (Reblozyl) wurde am 1. August 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Luspatercept ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Bereits innerhalb der zuvor zugelassenen Anwendungsgebiete überstieg der Umsatz von Luspatercept mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 30 Millionen Euro,

sodass für Luspatercept Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der Verfo zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist.

Am 27. Februar 2023 hat Luspatercept die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 23. März 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (Verfo) des G-BA zum Wirkstoff Luspatercept mit dem neuen Anwendungsgebiet (Behandlung von Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Luspatercept nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Luspatercept (Reblozyl) gemäß Fachinformation**

Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.09.2023):**

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von  $\beta$ -Thalassämie

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Luspatercept:**

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

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Luspatercept sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Deferasirox, Deferoxamin und diverse Erythrozytenkonzentrate zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie steht im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die allogene Stammzelltransplantation zur Verfügung. Es wird jedoch vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten für eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Luspatercept nicht infrage kommen. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher nicht in Betracht.
- zu 3. Im konkret vorliegenden Anwendungsgebiet der nicht-transfusionsabhängigen Anämie bei Patientinnen und Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es sind jedoch von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der AkdÄ keine schriftlichen Äußerungen eingegangen.

Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind.

Aus der vorliegend limitierten Evidenz für die Behandlung der nicht-transfusionsabhängigen Anämie bei Patientinnen und Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie geht hervor, dass für die Therapie je nach Behandlungsbedürftigkeit eine

Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten eingesetzt wird. Die Entscheidung für eine Transfusionstherapie erfolgt insbesondere in Abhängigkeit der klinischen Symptomatik. Zudem werden zur Behandlung der Eisenüberladung Chelattherapien eingesetzt, in der Regel als Monotherapie.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird daher eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie, festgelegt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Luspatercept wie folgt bewertet:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der abgeschlossenen, randomisierten, doppelblinden Phase III-Studie BEYOND zum Vergleich von Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) mit Placebo + BSC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer nicht-transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie vor.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie oder Hämoglobin E /  $\beta$ -Thalassämie eingeschlossen. Der mittlere Hämoglobin (Hb)-Wert musste über die letzten vier Wochen vor Randomisierung unter 10 g/dl liegen. Die Patientinnen und Patienten durften 24 Wochen vor Randomisierung maximal 5 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten sowie acht Wochen vor Randomisierung keine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats erhalten haben und mussten einen ECOG-Status von 0 bis 1 aufweisen.

Insgesamt wurden 145 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (Luspatercept + BSC: N= 96; Placebo + BSC: N= 49). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Hb-Konzentration ( $\geq 8,5$  g/dl vs.  $< 8,5$  g/dl) und dem Nontransfusion Dependent Thalassemia-Patient Reported Outcomes (NTDT-PRO)-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche zu Baseline ( $< 3$  Punkte vs.  $\geq 3$  Punkte). In beiden Behandlungsarmen waren im Rahmen der BSC Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten nach ärztlichem Ermessen zur Behandlung niedriger Hb-Werte, Anämie-bedingter Symptome oder von Komorbiditäten erlaubt. Chelattherapien konnten bei Bedarf verabreicht werden. In beiden Studienarmen erhielten ca. 40 % der Patientinnen und Patienten eine Eisenchelatherapie.

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel ca. 40 Jahre alt und hatten einen mittleren Hb-Wert von ca. 8 g/dl. Etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten wies zu Studienbeginn keine oder nur eine geringe Symptomatik in Bezug auf Müdigkeit/Schwäche

auf (NTDT-PRO-Wert für die Domäne Müdigkeit/Schwäche < 3). Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer vorangegangenen Splenektomie war mit 35 % versus 53 % zwischen den Studienarmen unausgeglichen. Seitens der medizinischen Fachgesellschaft wurde im Rahmen der mündlichen Anhörung im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren darauf hingewiesen, dass der Anteil von Patientinnen und Patienten mit Splenektomie im aktuellen Versorgungskontext deutlich geringer ist.

Die Studie BEYOND beinhaltet eine 4-wöchige Screening-Phase, eine 48-wöchige doppel-verblindete Behandlungsphase, eine 24-monatige offene Behandlungsphase sowie eine Nachbeobachtungsphase. Die Studie wurde entblindet, nachdem die letzte eingeschlossene Patientin bzw. der letzte eingeschlossene Patient die 48-wöchige, doppel-verblindete Behandlungsphase beendet oder die Therapie vorzeitig abgebrochen hatte. Patientinnen und Patienten, die vor diesem Zeitpunkt die 48-wöchige Behandlungsphase beendet hatten, verblieben verblindet in der Studie und wurden weiter behandelt, sodass die Studienendpunkte bei dieser Patientengruppe auch nach Woche 48 weiter erhoben wurden. Nach der Entblindung der Studie konnten die Patientinnen und Patienten beider Studienarme im Rahmen der offenen Behandlungsphase Luspatercept erhalten.

Die Studie wurde zwischen 2018 und 2022 in 12 Studienzentren in Europa, Asien und Amerika durchgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse des präspezifizierten Datenschnitts vom 14.09.2020 für die Nutzenbewertung vor. Der Datenschnitt erfolgte zu dem Zeitpunkt als alle Patientinnen und Patienten die 48-wöchige doppelblinde Studienphase beendet hatten. Basierend auf diesem Datenschnitt legt der pharmazeutische Unternehmer in Abhängigkeit der jeweiligen Endpunktkategorie Auswertungen zu Woche 24, zu Woche 48 und/oder über den gesamten Beobachtungszeitraum bis zum Datenschnitt vor.

Der primäre Endpunkt der Studie BEYOND war die Erhöhung der Hämoglobin-Konzentration, operationalisiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Erhöhung der mittleren Hämoglobin-Konzentration im Vergleich zum Ausgangswert um  $\geq 1$  g/dl in Abwesenheit von Transfusionen über einen kontinuierlichen Zeitraum von 12 Wochen zwischen Woche 13 und Woche 24. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Für die Nutzenbewertung werden die vorgelegten Ergebnisse der Studie BEYOND basierend auf dem Datenschnitt vom 14.09.2020 herangezogen, wobei in Abhängigkeit des jeweiligen zu betrachteten Endpunktes die Auswertungen zu Woche 24, Woche 48 oder dem gesamten Beobachtungszeitraum bis zum Datenschnitt zugrunde gelegt werden.

### Mortalität

Todesfälle wurden in der Studie BEYOND im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfasst. In dem gesamten Beobachtungszeitraum bis zum Datenschnitt vom 14.09.2020 traten in beiden Studienarmen keine Todesfälle auf.

Für das Gesamtüberleben liegt somit für die Nutzenbewertung kein relevanter Unterschied vor.

## Morbidität

### *Gesamthospitalisierung*

Als Hospitalisierungen wurden in der Studie BEYOND alle dokumentierten stationären Krankenhausaufenthalte während der Studie unabhängig von ihrer Ursache gezählt.

Es zeigt sich bezogen auf die Gesamthospitalisierung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

### *Symptomatik*

Die Erhebung der patientenberichteten Symptomatik erfolgte in der Studie BEYOND anhand des NTDT-PRO Fragebogens sowie der Patient Global Impression of Change (PGI-C) und der Patient Global Impression of Severity (PGI-S) Skala.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen zu Woche 24 und zu Woche 48 zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptomatik als auch Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung vor. Durch die Therapie der  $\beta$ -Thalassämie soll vornehmlich eine Verbesserung der Symptomatik erzielt werden, sodass für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur Verbesserung der Symptomatik herangezogen werden. Zudem weisen die Responderanalysen zu Woche 24 bzw. zu Woche 48 eine höhere Aussagekraft im Vergleich zu den Responderanalysen zur erstmaligen Verbesserung auf, da hierdurch eine über den jeweiligen Zeitraum andauernde Verbesserung der Symptomatik abgebildet werden kann. Es werden daher in Abhängigkeit der jeweiligen Rücklaufquoten der Fragebögen die Responderanalysen zu Woche 24 oder zu Woche 48 betrachtet.

Bezogen auf die Ergebnisse zur Verbesserung der Symptomatik ist zu berücksichtigen, dass einige der in die Studie BEYOND eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nur eine milde Symptomatik zu Baseline zeigten und somit kein oder nur ein geringes Verbesserungspotential in den entsprechenden Endpunkten hatten.

### *NTDT-PRO*

Der NTDT-PRO ist ein für Patientinnen und Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie entwickelter validierter Fragebogen, mit dem die Anämie-bezogenen Symptome Müdigkeit/Schwäche und Kurzatmigkeit erhoben werden. Der Fragebogen umfasst 6 Items, die in den Domänen Müdigkeit/Schwäche (4 Items) und Kurzatmigkeit (2 Items) mit einer Skalenspannweite von jeweils 0 bis 10 zusammengefasst werden. Niedrigere Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte vor. Da die Rücklaufquoten zu Woche 48 deutlich unter 70 % waren, werden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte zu Woche 24 herangezogen.

Für den NTDT-PRO zeigt sich in den beiden Domänen zur Müdigkeit/Schwäche und zur Kurzatmigkeit ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Luspatercept.

### *PGIS*

Der PGIS besteht aus einer einzigen Frage, bei der die Patientin bzw. der Patient auf einer 10-stufigen Skala die Schwere der  $\beta$ -Thalassämie bedingten Symptomatik bewertet. Niedrigere Werte bedeuten eine geringere Symptomatik. Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte vor. Da die Rücklaufquoten zu Woche 48 deutlich unter 70 % waren, werden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte zu Woche 24 herangezogen.

Für den PGIS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Luspatercept zwischen den Behandlungsarmen.

### *PGIC*

Der PGIC besteht aus einer einzigen Frage, bei der die Patientin bzw. der Patient die gesamte Änderung ihrer/seiner  $\beta$ -Thalassämie bedingten Symptomatik seit Beginn der Studie bewertet. Der pharmazeutische Unternehmer legt eine Responderanalyse vor, bei der die Veränderung „viel besser“ und „sehr viel besser“ als relevante Verbesserung betrachtet wird. Für die Nutzenbewertung wird die Responderanalyse zu Woche 48 herangezogen.

Für den PGIC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Luspatercept zwischen den Behandlungsarmen.

### *Transfusionsvermeidung*

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertung zur Vermeidung von Transfusionen zu Woche 24 und Woche 48 vor. Im Rahmen der Studie BEYOND sollten Transfusionen auch bei Patientinnen und Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, bis Woche 48 dokumentiert werden.

Die Auswertung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier berücksichtigt nur Erythrozytentransfusionen, die bis 20 Tage nach Therapieabbruch durchgeführt wurden. Diese Auswertung wird als nicht geeignet bewertet, da somit Patientinnen und Patienten, die vor Woche 48 die Therapie abgebrochen haben, nicht berücksichtigt werden. Zudem wurden Patientinnen und Patienten, die innerhalb der 20 Tage nach Therapieabbruch keine Transfusion erhalten haben, nicht in die Analyse einbezogen und als „missing“ gewertet.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer eine Auswertung zu dem Endpunkt Transfusionsvermeidung nach, welche die vollständige Beobachtungsdauer auch nach Behandlungsabbruch einbezieht.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet der nicht-transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie sind die Patientinnen und Patienten nicht auf eine regelmäßige Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten angewiesen, sondern erhalten unregelmäßige bzw. gelegentliche Erythrozytentransfusionen, beispielsweise im Zusammenhang mit Infektionen, chirurgischen Eingriffen oder Anämie-bedingten Symptomen. Es besteht somit im Gegensatz zu Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie keine chronische Transfusionsbedürftigkeit. Stattdessen wechseln sich Zeitperioden mit höherem und

niedrigerem Transfusionsbedarf ab. Vor dem Hintergrund einer vergleichsweise geringeren Transfusionslast im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Endpunkt (vollständige) Transfusionsvermeidung nicht per se als patientenrelevant angesehen.

Allerdings können auch Patientinnen und Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie aufgrund der gesteigerten intestinalen Eisenresorption im Krankheitsverlauf eine therapiepflichtige sekundäre Hämochromatose entwickeln sowie durch eine sich erschwerende Anämie häufiger auf Erythrozytentransfusionen angewiesen sein. Erforderliche Transfusionen können trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen. Gemäß den vorliegenden Patientencharakteristika haben 29 % bzw. 33 % der Patientinnen und Patienten der Studie BEYOND in den 24 Wochen vor Studienbeginn und ca. 40 % der Patientinnen und Patienten innerhalb der Studie eine Eisenchelatherapie erhalten.

Aus der Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaft im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht zwar hervor, dass eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin auch bei Patientinnen und Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie ein vorrangiges Therapieziel darstellen kann, unter anderem um relevante Folgekomplikationen durch eine entstehende Eisenüberladung zu verhindern, Schlussfolgerungen hinsichtlich einer potentiellen Vermeidung längerfristiger transfusionsassoziierter Folgekomplikationen sind jedoch basierend auf den Daten der Studie BEYOND nicht möglich.

Gemäß der Einschlusskriterien der Studie BEYOND durften die Patientinnen und Patienten 24 Wochen vor Randomisierung maximal 5 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten und acht Wochen vor Randomisierung keine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats erhalten haben. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ist ersichtlich, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen in den 24 Wochen vor Studienbeginn keine Transfusionen benötigten (ca. 86 %). Niemand erhielt in den 24 Wochen vor Studieneinschluss mehr als 4 Transfusionen.

Auf Basis der geringen Anzahl von notwendigen Transfusionen zu Baseline im Rahmen der Studie BEYOND wird das vorliegende Ausmaß des gezeigten Effektes nur als eine geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens eingestuft. Die Ergebnisse der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertung werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Fazit zur Morbidität*

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen insgesamt statistisch signifikante Unterschiede in der patientenberichteten Symptomatik (NTDT-PRO, PGIS, PGIC) zugunsten von Luspatercept vor.

#### Lebensqualität

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in der Studie BEYOND anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue und des Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2).

Entsprechend der obigen Ausführungen zur Symptomatik soll durch die Therapie der  $\beta$ -Thalassämie vornehmlich auch eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erzielt werden, sodass für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur Verbesserung betrachtet werden.

Zudem werden für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Berücksichtigung der obigen Ausführungen zur Aussagekraft der jeweiligen im Dossier vorliegenden Responderanalysen aufgrund ausreichend hoher Rücklaufquoten die Responderanalysen zu Woche 48 herangezogen.

#### *FACIT-F*

Der FACIT-F besteht aus 13 Items, die die Intensität der Fatigue sowie die Schwäche und Schwierigkeiten zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue innerhalb der letzten 7 Tage abfragen. Die Items werden auf einer numerischen 5-Punkte-Skala beantwortet, wobei höhere Werte eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anzeigen.

Für den FACIT-F liegen keine statistischen signifikanten Unterschiede sowohl im Gesamtscore als auch den einzelnen Subskalen zwischen den Studienarmen vor.

#### *SF-36v2*

Beim SF-36 handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus acht Domänen und insgesamt 36 Fragen. In der Bewertung wurde der körperliche Summenscore (PCS) sowie der psychische Summenscore (MCS) herangezogen. Ein höherer Wert spiegelt eine bessere Lebensqualität wider.

Für den SF-36v2 zeigen sich zwischen den Studienarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

#### *Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität*

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

#### Nebenwirkungen

Für die Nebenwirkungen liegen im Dossier Auswertungen basierend auf der gesamten Beobachtungsdauer bis zum Datenschnitt vor.

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE), gesamt*

Bei nahezu allen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für den Endpunkt schwerwiegende UE (SUE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Luspatercept zwischen den Studienarmen.

Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „vorhergehende Splenektomie“ vor. Bei Patientinnen und Patienten mit einer vorhergehenden Splenektomie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Luspatercept (HR = 0,08 [0,02;0,37]; < 0,001). Für Patientinnen und Patienten ohne vorhergehende Splenektomie liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (HR = 1,18 [0,25;5,62]; 0,832).

Diese Effektmodifikation zeigt sich nicht bei weiteren Endpunkten der Studie BEYOND. Gemäß den Ausführungen der medizinischen Fachgesellschaft im Rahmen der mündlichen Anhörung kann für die vorliegende Effektmodifikation keine klare medizinische Rationale abgeleitet werden. Insgesamt wird die Aussagekraft des Subgruppenergebnisses als nicht ausreichend erachtet, um darauf basierend in der Gesamtschau getrennte Aussagen zum Zusatznutzen von Luspatercept abzuleiten.

#### *Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UE*

Für die Endpunkte schwere UE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

#### *Spezifische UE – Knochenschmerzen*

Für den Endpunkt Knochenschmerzen (Preferred Term) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Luspatercept.

#### *Fazit zu den Nebenwirkungen*

In der Gesamtschau zeigt sich ein Vorteil von Luspatercept beim Endpunkt SUE, getragen durch die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit vorhergehender Splenektomie. Im Detail liegt für das spezifische UE Knochenschmerzen ein Nachteil von Luspatercept vor.

#### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept zur Behandlung Erwachsener mit Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist, liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen der abgeschlossenen, doppelblinden Phase III-Studie BEYOND vor. In der Studie wurde Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) gegenüber Placebo + BSC verglichen. Im Rahmen der BSC konnten bei Bedarf Erythrozytentransfusionen und eine Chelattherapie eingesetzt werden.

Für das Gesamtüberleben kann weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Luspatercept festgestellt werden.

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamthospitalisierung und der patientenberichteten Symptomatik erhoben mittels der Fragebögen NTDT-PRO, PGI-S und PGI-C vor.

Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Für die patientenberichtete Symptomatik zeigt sich in

allen in der Studie eingesetzten Fragebögen ein statistisch signifikanter Vorteil für Luspatercept.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Fragebögen FACIT-F und SF-36v2 kann weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Luspatercept festgestellt werden.

Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede vorhanden. Für den Endpunkt schwerwiegende UE zeigt sich ein Vorteil von Luspatercept, getragen durch die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit vorhergehender Splenektomie. Im Detail zeigt sich ein Nachteil von Luspatercept in dem spezifischen UE Knochenschmerzen.

In der Gesamtschau wird basierend auf den Vorteilen von Luspatercept in der Endpunktkategorie Morbidität in den Endpunkten zur patientenberichteten Symptomatik eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens festgestellt. Der G-BA kommt daher zu dem Ergebnis, dass für Luspatercept für die Behandlung Erwachsener mit Anämie aufgrund von nicht-transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie ein geringer Zusatznutzen gegenüber einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie vorliegt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der abgeschlossenen, doppelblinden Phase III-Studie BEYOND.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte zur patientenberichteten Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen Unsicherheiten aufgrund sinkender Rückläufe der jeweiligen Fragebögen in beiden Behandlungsarmen vor.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotential bei den Endpunkten zu Nebenwirkungen wird als niedrig eingeschätzt. Bezüglich des Endpunktes schwerwiegende UE ergeben sich Unsicherheiten aufgrund des relativ hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit vorhergehender Splenektomie, der für den aktuellen deutschen Versorgungskontext nicht repräsentativ ist, und für den zudem Imbalancen zwischen den Studienarmen der Studie BEYOND vorliegen.

In der Gesamtschau wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Luspatercept. Luspatercept wurde als Orphan-Drug zugelassen.

Luspatercept wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist. Das hier bewertete Anwendungsgebiet bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie, bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die abgeschlossene, doppelblinde Phase III-Studie BEYOND vor, in der Luspatercept + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich keine statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Endpunktkategorie Morbidität lässt sich bezogen auf die Gesamthospitalisierung kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Bezüglich der patientenberichteten Symptomatik liegen Vorteile für Luspatercept vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Luspatercept.

Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede vorhanden. Für den Endpunkt schwerwiegende UE zeigt sich ein Vorteil von Luspatercept, getragen durch die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit vorhergehender Splenektomie. Im Detail zeigt sich ein Nachteil von Luspatercept in dem spezifischen UE Knochenschmerzen.

In der Gesamtschau wird basierend auf den Vorteilen in den Endpunkten zur patientenberichteten Symptomatik ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

#### **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet.

Der pharmazeutische Unternehmer operationalisiert eine behandlungsbedürftige nicht-transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie über mindestens eine Transfusion mit

Erythrozytenkonzentraten im Zeitraum der Jahre 2015 bis 2019, jedoch nicht im Jahr 2020, oder über ein bis fünf Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten im Jahr 2020. Es bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die nicht im gesamten Betrachtungsjahr, sondern für einen Teil des Betrachtungsjahres nicht transfusionsabhängig waren und für diesen Zeitraum auch Teil der Zielpopulation sind. Weiterhin ist unsicher, ob bei einer einzigen Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten innerhalb mehrerer Jahre weiterhin von einer Therapiebedürftigkeit in einem einzelnen Betrachtungsjahr ausgegangen werden kann.

Gemäß den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers ergeben sich zudem Unsicherheit unter anderem aufgrund möglicher Kodierfehler und der generell limitierten Datenlagen zu der vorliegenden Patientengruppe.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Reblozyl (Wirkstoff: Luspatercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. April 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Luspatercept sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten inkl. Patientenausweis (nur für Frauen im gebärfähigen Alter) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält unter anderem eine Checkliste für medizinisches Fachpersonal, die vor Beginn jeder Behandlung, bei jeder Verabreichung und dann in regelmäßigen Abständen bei den Nachuntersuchungen einzusetzen ist. Der Patientenausweis ist Frauen im gebärfähigen Alter zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns auszuhändigen. Eine Behandlung mit Luspatercept darf nicht begonnen werden, wenn eine Frau schwanger ist. Luspatercept ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Patientinnen und Patienten müssen während der Behandlung mit Luspatercept hochwirksame Verhütungsmittel anwenden. Wenn eine Patientin schwanger wird, ist Luspatercept abzusetzen.

Die Behandlung mit Luspatercept ist abubrechen, wenn Patientinnen und Patienten nach neun Wochen Behandlung (drei Dosen) mit der höchsten Dosis keinen Anstieg des Hb-Werts gegenüber dem Ausgangswert verzeichnen, ohne dass Transfusionen gegeben wurden, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B.

Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen) oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2023).

Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten, sowie die damit verbundene Chelattherapie bedarfsgerecht angewendet. Somit sind der Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr, die Behandlungsdauer/ Behandlungen (Tage) und die Behandlungstage/ Patientin bzw. Patienten patientenindividuell unterschiedlich.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Luspatercept	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Patientenindividuell unterschiedlich			
Chelattherapie				
Deferasirox	Patientenindividuell unterschiedlich			
Deferoxamin	Patientenindividuell unterschiedlich			

### Verbrauch:

Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten, sowie die damit verbundene Chelattherapie bedarfsgerecht angewendet. Für die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten sind die Dosierung/ Anwendung, die Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage, der Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag, die Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr und der Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke somit patientenindividuell unterschiedlich. Für die Chelattherapie fallen die Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr und der Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke patientenindividuell unterschiedlich aus.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>2</sup>.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Luspatercept	1 x 0,6 mg/kg = 46,2 mg	46,2 mg	2 x 25mg	17,4	34,8 x 25 mg
	– 1x 1,25 mg/kg = 96,3 mg	– 96,3 mg	– 1 x 75 mg + 1 x 25 mg		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bedarfsgerechte Transfusions-therapie mit Erythrozytenkonzentraten	Patientenindividuell unterschiedlich				
<b>Chelattherapie</b>					
Deferasirox	7 – 14 mg/kg/Tag	539 mg – 1 078 mg	3 x 180 mg – 6 x 180 mg	Patientenindividuell unterschiedlich	
Deferoxamin	20 – 60 mg/kg/Tag	1 540 mg – 4 620 mg	1 x 2 000 mg – 2 x 500 mg + 2 x 2 000 mg	Patientenindividuell unterschiedlich	

#### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Es sind keine Fertigarzneimittel für die bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in der Lauer-Taxe gelistet. Die Kosten der bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten sind somit nicht bezifferbar.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Luspatercept 25 mg	1 PIJ	1 358 €	2,00 €	127,82 €	1 228,18 €

<sup>2</sup>Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Luspatercept 75 mg	1 PIJ	3 974,34 €	2,00 €	383,46 €	3 588,88 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Nicht bezifferbar				
<b>Chelattherapie</b>					
Deferasirox 180 mg	90 FTA	49,88 €	2,00 €	1,83 €	46,05 €
Deferoxamin 500 mg	10 PLH	155,71 €	2,00 €	6,85 €	146,86 €
Deferoxamin 2000 mg	10 PLH	588,86 €	2,00 €	27,41 €	559,45 €
Abkürzungen: FTA: Filmtabletten; PIJ: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PLH: Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der 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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

Für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen inklusive Deferoxamin ist gemäß Anlage 3 Teil 7 Ziffer 6 pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 54 € abrechnungsfähig. Gemäß Anlage 3 Teil 7b ist für Reblozyl-haltige Lösungen abweichend von Anlage 3 Teil 7 Ziffer 7 für die Herstellung pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81 € abrechnungsfähig.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

## **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

#### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. November 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 23. März 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Luspatercept beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. März 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Luspatercept beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juni 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 7. August 2023 statt.

Mit Schreiben vom 8. August 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 1. September 2023 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. November 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. August 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. August 2023 23. August 2023 06. September.2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. September 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## 5. Beschluss

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 (neues Anwendungsgebiet:  $\beta$ -Thalassämie, nicht-transfusionsabhängige Anämie)

Vom 21. September 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. September 2023 (BAnz AT 16.10.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Luspatercept gemäß dem Beschluss vom 21. Januar 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

## **Luspatercept**

Beschluss vom: 21. September 2023  
In Kraft getreten am: 21. September 2023  
BANz AT 24.10.2023 B3

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Februar 2023):**

Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. September 2023):**

Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von  $\beta$ -Thalassämie

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Luspatercept gegenüber einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie:**

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>3</sup>

### Erwachsene mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von $\beta$ -Thalassämie

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑↑	Vorteile bei Müdigkeit/Schwäche, Kurzatmigkeit und der $\beta$ -Thalassämie bedingten Symptomatik.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↑	Vorteil im Endpunkt schwerwiegende UE (SUE) getragen durch die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit vorhergehender Splenektomie; im Detail Nachteil in dem UE Knochenschmerzen.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

#### Doppelblinde, randomisierte Phase III-Studie BEYOND:

- Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) vs. Placebo + BSC
- Datenschnitt vom 14.09.2020

#### Mortalität

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Gesamt mortalität<sup>b</sup></b>					
	96	0 (0)	49	0 (0)	n. b.

<sup>3</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-20) und dem Addendum (A23-80) sofern nicht anders indiziert.

## Morbidität

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Symptomatik (NTDT-PRO) - Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung zu Woche 24</b>					
Müdigkeit/Schwäche <sup>c</sup>	76	27 (35,5)	39	7 (17,9)	2,06 [1,02; 4,17] 0,043
Kurzatmigkeit <sup>c</sup>	76	21 (27,6)	39	4 (10,3)	2,87 [1,09;7,59] 0,033
<b>β-Thalassämie bedingte Symptomatik - Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung</b>					
PGIS – Veränderung zu Woche 24 <sup>c</sup>	76	23 (30,3)	39	4 (10,3)	3,08 [1,19; 7,95] 0,020
PGIC – Veränderung zu Woche 48 <sup>d</sup>	73	38 (52,1)	40	3 (7,5)	7,08 [2,29; 21,87] 0,001
<b>Transfusionsvermeidung zu Woche 48 (ergänzend dargestellt)</b>					
	96	81 (84,4) <sup>k</sup>	49	30 (61,2) <sup>k</sup>	1,36 [1,08; 1,72] 0,009
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>i</sup> p-Wert <sup>l</sup>
<b>Gesamthospitalisierung</b>					
	96	n. e. [125,29; n. b.] 16 (16,7)	49	n. e. [84,71; n. b.] 12 (24,5)	0,50 [0,23; 1,08] 0,070

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>FACIT-F- Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung zu Woche 48</b>					
Gesamtscore <sup>e</sup>	74	9 (12,2)	40	1 (2,5)	4,99 [0,67; 36,94] 0,116
Subskalen (ergänzend dargestellt)					
Physisches Wohlbefinden	74	8 (10,8)	40	1 (2,5)	4,43 [0,59; 33,41]
Soziales/familiäres Wohlbefinden	74	8 (10,8)	40	4 (10,0)	1,10 [0,36; 3,31]
Emotionales Wohlbefinden	74	9 (12,2)	40	3 (7,5)	1,66 [0,51; 5,43]
Funktionelles Wohlbefinden	74	5 (6,8)	40	1 (2,5)	2,77 [0,33; 23,02]
FACT-G Gesamtscore	74	5 (6,8)	40	1 (2,5)	2,77 [0,35; 22,04]
Fatigue-spezifische Skala	74	17 (23,0)	40	4 (10,0)	2,35 [0,88; 6,28]
<b>SF-36v2 - Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung zu Woche 48</b>					
körperlicher Summenscore (PCS) <sup>f</sup>	73	5 (6,8)	39	2 (5,1)	1,31 [0,27; 6,26] 0,736
psychischer Summenscore (MCS) <sup>g</sup>	73	11 (15,1)	39	1 (2,6)	5,93 [0,79; 44,22] 0,083

## Nebenwirkungen<sup>h</sup>

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>i</sup> p-Wert <sup>j</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)</b>					
	96	0,10 [0,07; 0,13] 96 (100,0)	49	0,76 [0,46; 0,89] 48 (98,0)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	96	n. e. 11 (11,5)	49	n. e. [18,00; n. b.] 12 (24,5)	0,29 [0,12; 0,69] 0,003
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	96	n. e. 27 (28,1)	49	n. e. [16,62; n. b.] 12 (24,5)	1,07 [0,54; 2,14] 0,842
<b>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse</b>					
	96	n. e. 3 (3,1)	49	n. e. 4 (8,2)	0,29 [0,06; 1,34] 0,092
<b>Knochenschmerzen (Preferred Term)</b>					
	96	n. e. 35 (36,5)	49	n. e. 3 (6,1)	7,11 [2,18; 23,15] < 0,001
a	RR: berechnet mittels Mantel-Haenszel-Methode, adjustiert für Baseline-Hb-Wert und Baseline-NTDT-PRO-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche; KI und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.				
b	Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben; Zeitraum bis zum 14.09.2020				
c	Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des jeweiligen Scores um ≥ 1,5 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 24 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 10. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.				
d	Anteil der Patientinnen und Patienten die ihre β-Thalassämie bedingte Symptomatik als sehr viel besser oder viel besser im Vergleich zu Studienbeginn einschätzten.				
e	Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores FACIT-F um ≥ 24 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 48 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 160. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.				
f	Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores PCS um ≥ 9,4 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 48 bei einer Skalenspannweite von 7 bis 63. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.				
g	Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores MCS um ≥ 9,6 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 48 bei einer Skalenspannweite von 6 bis 64. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.				

- h Ereignisse, die ab dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis 9 Wochen nach der letzten Dosis auftraten, ggf. auch über Woche 48 hinaus.
- i Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Baseline-Hb-Wert und Baseline-NTDT-PRO-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche.
- j Log-Rank-Test stratifiziert nach Baseline-Hb-Wert und Baseline-NTDT-PRO-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche.
- k Patientinnen und Patienten ohne vollständige Beobachtung bis Woche 48 wurden nicht als transfusionsfrei gewertet (in beiden Behandlungsarmen betrifft dies jeweils 3 Patientinnen und Patienten).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCS: mental component summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; NTDT-PRO: Nontransfusion-Dependent Thalassemia-Patient Reported Outcomes; PCS: Physical Component Summary; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF 36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2.

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

### Erwachsene mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von $\beta$ -Thalassämie

ca. 470 – 560 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Reblozyl (Wirkstoff: Luspatercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. April 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Luspatercept sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten inkl. Patientenausweis (nur für Frauen im gebärfähigen Alter) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält unter anderem eine Checkliste für medizinisches Fachpersonal, die vor Beginn jeder Behandlung, bei jeder Verabreichung und dann in regelmäßigen Abständen bei den Nachuntersuchungen einzusetzen ist. Der Patientenausweis ist Frauen im gebärfähigen Alter zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns auszuhändigen. Eine Behandlung mit Luspatercept darf nicht begonnen werden, wenn eine Frau schwanger ist. Luspatercept ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Patientinnen und Patienten müssen während der Behandlung mit Luspatercept hochwirksame Verhütungsmittel anwenden. Wenn eine Patientin schwanger wird, ist Luspatercept abzusetzen.

Die Behandlung mit Luspatercept ist abzubrechen, wenn Patientinnen und Patienten nach neun Wochen Behandlung (drei Dosen) mit der höchsten Dosis keinen Anstieg des Hb-Werts gegenüber dem Ausgangswert verzeichnen, ohne dass Transfusionen gegeben wurden, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen) oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

##### Erwachsene mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von $\beta$ -Thalassämie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Luspatercept	42 740,66 € - 83 816,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Luspatercept	Zuschlag für die Herstellung einer Reblozyl-haltigen parenteralen Lösung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Patientenindividuell unterschiedlich				
<b>Chelattherapie</b>					
Deferoxamin	Zuschlag für die Herstellung einer sonstigen parenteralen Lösung	54 €	Patientenindividuell unterschiedlich		

**5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von  $\beta$ -Thalassämie

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. September 2023 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
www.bundesanzeiger.de

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Dienstag, 24. Oktober 2023  
BANz AT 24.10.2023 B1  
Seite 1 von 6

### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses 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  
(neues Anwendungsgebiet:  $\beta$ -Thalassämie, nicht-transfusionsabhängige Anämie)**

Vom 21. September 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. September 2023 (BANz AT 16.10.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Luspatercept gemäß dem Beschluss vom 21. Januar 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

#### Luspatercept

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Februar 2023):

Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. September 2023):

Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.

#### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von  $\beta$ -Thalassämie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Luspatercept gegenüber einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Erwachsene mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von  $\beta$ -Thalassämie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑ ↑	Vorteile bei Müdigkeit/Schwäche, Kurzatmigkeit und der $\beta$ -Thalassämie bedingten Symptomatik.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↑	Vorteil im Endpunkt schwerwiegende UE (SUE) getragen durch die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit vorhergehender Splenektomie; Im Detail Nachteil in dem UE Knochenschmerzen.

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-20) und dem Addendum (A23-80), sofern nicht anders indiziert.



### Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

### Doppelblinde, randomisierte Phase III-Studie BEYOND:

- Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) vs. Placebo + BSC
- Datenschnitt vom 14. September 2020

### Mortalität

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
Gesamtmortalität <sup>b</sup>	96	0 (0)	49	0 (0)	n. b.

### Morbidität

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>

### Symptomatik (NTDT-PRO) – Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung zu Woche 24

Müdigkeit/Schwäche <sup>c</sup>	76	27 (35,5)	39	7 (17,9)	2,06 [1,02; 4,17] 0,043
Kurzatmigkeit <sup>c</sup>	76	21 (27,6)	39	4 (10,3)	2,87 [1,09; 7,59] 0,033

### β-Thalassämie bedingte Symptomatik – Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung

PGIS – Veränderung zu Woche 24 <sup>c</sup>	76	23 (30,3)	39	4 (10,3)	3,08 [1,19; 7,95] 0,020
PGIC – Veränderung zu Woche 48 <sup>d</sup>	73	38 (52,1)	40	3 (7,5)	7,08 [2,29; 21,87] 0,001

### Transfusionsvermeidung zu Woche 48 (ergänzend dargestellt)

	96	81 (84,4) <sup>k</sup>	49	30 (61,2) <sup>k</sup>	1,36 [1,08; 1,72] 0,009
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>l</sup> p-Wert <sup>l</sup>

### Gesamthospitalisierung

	96	n. e. [125,29; n. b.]	49	n. e. [84,71; n. b.]	0,50 [0,23; 1,08] 0,070
		16 (16,7)		12 (24,5)	



### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>FACT-F – Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung zu Woche 48</b>					
Gesamtscore <sup>e</sup>	74	9 (12,2)	40	1 (2,5)	4,99 [0,67; 36,94] 0,116
<b>Subskalen (ergänzend dargestellt)</b>					
Physisches Wohlbefinden	74	8 (10,8)	40	1 (2,5)	4,43 [0,59; 33,41]
Soziales/familiäres Wohlbefinden	74	8 (10,8)	40	4 (10,0)	1,10 [0,36; 3,31]
Emotionales Wohlbefinden	74	9 (12,2)	40	3 (7,5)	1,66 [0,51; 5,43]
Funktionelles Wohlbefinden	74	5 (6,8)	40	1 (2,5)	2,77 [0,33; 23,02]
FACT-G Gesamtscore	74	5 (6,8)	40	1 (2,5)	2,77 [0,35; 22,04]
Fatigue-spezifische Skala	74	17 (23,0)	40	4 (10,0)	2,35 [0,88; 6,28]
<b>SF-36v2 – Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung zu Woche 48</b>					
körperlicher Summenscore (PCS) <sup>f</sup>	73	5 (6,8)	39	2 (5,1)	1,31 [0,27; 6,26] 0,736
psychischer Summenscore (MCS) <sup>g</sup>	73	11 (15,1)	39	1 (2,6)	5,93 [0,79; 44,22] 0,083
<b>Nebenwirkungen<sup>h</sup></b>					
Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>i</sup> p-Wert <sup>i</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)</b>					
	96	0,10 [0,07; 0,13] 96 (100,0)	49	0,76 [0,46; 0,89] 48 (98,0)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	96	n. e.  11 (11,5)	49	n. e. [18,00; n. b.] 12 (24,5)	0,29 [0,12; 0,69] 0,003
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	96	n. e.  27 (28,1)	49	n. e. [16,62; n. b.] 12 (24,5)	1,07 [0,54; 2,14] 0,842



### Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

	96	n. e. 3 (3,1)	49	n. e. 4 (8,2)	0,29 [0,06; 1,34] 0,092
--	----	------------------	----	------------------	-------------------------------

### Knochenschmerzen (Preferred Term)

	96	n. e. 35 (36,5)	49	n. e. 3 (6,1)	7,11 [2,18; 23,15] < 0,001
--	----	--------------------	----	------------------	----------------------------------

- <sup>a</sup> RR: berechnet mittels Mantel-Haenszel-Methode, adjustiert für Baseline-Hb-Wert und Baseline-NTDT-PRO-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche; KI und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.
- <sup>b</sup> Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben; Zeitraum bis zum 14. September 2020
- <sup>c</sup> Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des jeweiligen Scores um  $\geq 1,5$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 24 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 10. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.
- <sup>d</sup> Anteil der Patientinnen und Patienten, die ihre  $\beta$ -Thalassämie bedingte Symptomatik als sehr viel besser oder viel besser im Vergleich zu Studienbeginn einschätzten.
- <sup>e</sup> Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores FACIT-F um  $\geq 24$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 48 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 160. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
- <sup>f</sup> Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores PCS um  $\geq 9,4$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 48 bei einer Skalenspannweite von 7 bis 63. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
- <sup>g</sup> Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores MCS um  $\geq 9,6$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 48 bei einer Skalenspannweite von 6 bis 64. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
- <sup>h</sup> Ereignisse, die ab dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis 9 Wochen nach der letzten Dosis auftraten, ggf. auch über Woche 48 hinaus.
- <sup>i</sup> Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Baseline-Hb-Wert und Baseline-NTDT-PRO-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche.
- <sup>j</sup> Log-Rank-Test stratifiziert nach Baseline-Hb-Wert und Baseline-NTDT-PRO-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche.
- <sup>k</sup> Patientinnen und Patienten ohne vollständige Beobachtung bis Woche 48 wurden nicht als transfusionsfrei gewertet (in beiden Behandlungsarmen betrifft dies jeweils 3 Patientinnen und Patienten).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; KI: Konfidenzintervall; MCS: mental component summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; NTDT-PRO: Nontransfusion-Dependent Thalassaemia-Patient Reported Outcomes; PCS: Physical Component Summary; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF 36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2.

### 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von  $\beta$ -Thalassämie  
ca. 470 – 560 Patientinnen und Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Reblozyl (Wirkstoff: Luspatercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. April 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Luspatercept sollten durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten inklusive Patientenausweis (nur für Frauen im gebärfähigen Alter) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält unter anderem eine Checkliste für medizinisches Fachpersonal, die vor Beginn jeder Behandlung, bei jeder Verabreichung und dann in regelmäßigen Abständen bei den Nachuntersuchungen einzusetzen ist. Der Patientenausweis ist Frauen im gebärfähigen Alter zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns auszuhändigen. Eine Behandlung mit Luspatercept darf nicht begonnen werden, wenn eine Frau schwanger ist. Luspatercept ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Patientinnen und Patienten müssen während der Behandlung mit Luspatercept hochwirksame Verhütungsmittel anwenden. Wenn eine Patientin schwanger wird, ist Luspatercept abzusetzen.



Die Behandlung mit Luspatercept ist abzubrechen, wenn Patientinnen und Patienten nach neun Wochen Behandlung (drei Dosen) mit der höchsten Dosis keinen Anstieg des Hb-Werts gegenüber dem Ausgangswert verzeichnen, ohne dass Transfusionen gegeben wurden, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (zum Beispiel Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen) oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von  $\beta$ -Thalassämie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Luspatercept	42 740,66 € – 83 816,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bedarfsgerechte Transfusions- therapie mit Erythrozyten- konzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Luspatercept	Zuschlag für die Herstellung einer Reblozyl-haltigen parenteralen Lösung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bedarfsgerechte Transfusions- therapie mit Erythrozyten- konzentraten	Patientenindividuell unterschiedlich				
Chelattherapie					
Deferoxamin	Zuschlag für die Herstellung einer sonstigen parenteralen Lösung	54 €	Patientenindividuell unterschiedlich		

#### 5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können.

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von  $\beta$ -Thalassämie

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. September 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

---

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. März 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Luspatercept eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 1. September 2023 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (Neues Anwendungsgebiet: $\beta$ -Thalassämie, nicht-transfusionsabhängige Anämie)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Luspatercept
- **Handelsname:** Reblozyl
- **Therapeutisches Gebiet:**  $\beta$ -Thalassämie (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
- **Orphan Drug:** ja

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.07.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.07.2023
- **Beschlussfassung:** Ende September 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-04-01-D-933)

### Modul 1C

(PDF 466,76 kB)

### Modul 2C

(PDF 480,00 kB)

### Modul 3C

(PDF 1,26 MB)

### Modul 4C

(PDF 6,73 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 653,38 kB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (Neues Anwendungsgebiet:  $\beta$ -Thalassämie, nicht-transfusionsabhängige Anämie) gemäß Fachinformation für Luspatercept (Reblozyl):

Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Erwachsene mit nicht transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Beta-Thalassämie**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Luspatercept:

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

Stand der Information: November 2021

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.07.2023 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,09 MB)

### Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 116,22 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.07.2023
  - Mündliche Anhörung: 07.08.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V** **Word**

(Word 57,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.07.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Luspatercept - 2023-04-01-D-933*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.08.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2023 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende September 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (Neues Anwendungsgebiet:  $\beta$ -Thalassämie, nicht-transfusions-  
**Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.08.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.05.2023 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)

[Verfahren vom 15.05.2023 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. August 2023 um 13:45 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Luspatercept**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	21.07.2023
Chiesi GmbH	20.07.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.07.2023
Novo Nordisk Pharma GmbH	24.07.2023
DGHO	<b>25.07.2023</b>

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Dr. Uhl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Land	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Bazarganipour	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Ellis	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Chiesi GmbH						
Fr. Dr. Weselmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Mandler	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Hr. Dr. Lüdtker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
DGHO						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Cario	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Hr. Dr. Alashkar	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	21.07.2023
Stellungnahme zu	Luspatercept / Reblozyl® im Anwendungsgebiet C, Beta-Thalassämie, nicht-transfusionsabhängige Anämie
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 23.03.2023 hat die Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA (im Folgenden BMS) für den Wirkstoff Luspatercept ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die Behandlung von Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (NTDT) verbunden ist.</p> <p>Das Verfahren startete am 01.04.2023. Die Nutzenbewertung durch das IQWiG wurde am 03.07.2023 veröffentlicht [1].</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme von BMS befasst sich im allgemeinen Teil mit der vorliegenden Evidenz und der Ableitung des Zusatznutzens.</p> <p><b>Hintergrund</b></p> <p>Die Beta-Thalassämie ist eine erblich bedingte, hämatologische Erkrankung. Aufgrund vererbter Mutationen im Beta-Globin-Gen kommt es bei der Beta-Thalassämie zu einer reduzierten oder fehlenden Beta-Globin-Synthese. Dies führt in der Folge zu einer ineffektiven Erythropoese, die bei Patient:innen mit NTDT mit klinischer Morbidität, Eisenüberladung und vielfältigen Organschäden verbunden ist. NTDT-Patient:innen leiden unter einer hohen Krankheitslast in Folge Anämie-assoziiierter Symptome und Folgekomplikationen ihrer Erkrankung sowie einer verminderten Lebensqualität. Wichtiges Therapieziel ist die Verbesserung der Langzeitkontrolle der Erkrankung,</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Verminderung der Anämie-assoziierten Morbiditäten und der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität.</p> <p>Vor der Zulassung von Luspatercept standen nur unzureichende, lediglich supportive Therapien in Form einer unregelmäßigen Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK), ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren, oder in Form einer alleinigen Therapie mit Eisenchelatoren, zur Verfügung. Der therapeutische Bedarf war vor der Zulassung von Luspatercept dementsprechend hoch. Dies unterstreicht auch die Aufnahme von Luspatercept als perspektivisch einsetzbare Behandlungsoption in der aktuellen, deutschen Leitlinie bereits vor dessen Zulassung [2]. Mit der Zulassung von Luspatercept steht Patient:innen seit 2023 ein effektives Arzneimittel zur Behandlung der Anämie aufgrund von NTDT zur Verfügung. So deckt Luspatercept den hohen Bedarf nach einem Arzneimittel, das zu einer verbesserten Bereitstellung funktionsfähiger, körpereigener Erythrozyten beiträgt und dadurch die zugrundeliegende Pathophysiologie der NTDT (inkl. ineffizienter Erythropoese, Anämie und Folgekomplikationen) adressiert.</p> <p>Luspatercept ist ein „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats und der erste Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der Erythrozyten-Reifungs-Aktivatoren, der eine aktive Behandlung des Erythrozyten-Reifungs-Defekts bei erwachsenen Patient:innen mit Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, ermöglicht.</p> <p>Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Luspatercept beruhen auf der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie BEYOND, in der die Wirksamkeit und</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sicherheit von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patient:innen mit Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, untersucht wurde.</p> <p><b>Vermeidung von Transfusionen mit EK</b></p> <p>BMS respektiert die vom IQWiG aufgeführte methodische Kritik an den präsentierten Analysen zur Transfusionsvermeidung (siehe hierzu auch den spezifischen Teil der Stellungnahme). Nachfolgend stellt BMS entsprechend den vom IQWiG genannten Anforderungen aktualisierte Analysen dar, bei denen die gesamte Beobachtungsdauer – auch nach Therapieabbruch – einbezogen wurde. Gegenüber den im Dossier dargestellten Analysen ergeben sich hierdurch keine relevanten Änderungen:</p> <p>So war das <b>Risiko für Transfusionen</b> unter Luspatercept im Vergleich zur zVT <b>statistisch signifikant um 75 % reduziert</b> (Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zur ersten Transfusion im Zeitraum bis zum Datenschnitt: HR [95%-KI] = 0,25 [0,12; 0,50]; <math>p &lt; 0,0001</math>) und die Chance auf eine Transfusionsfreiheit bis Woche 48 war unter Luspatercept statistisch signifikant höher (RR [95%-KI] = 1,36 [1,08; 1,72]; <math>p = 0,0089</math>).</p> <p>Die Vermeidung von Transfusionen unter Luspatercept ging einher mit einer <b>Steigerung und langfristigen Stabilisierung der Hb-Werte</b> und somit einer anhaltenden Linderung der Anämie. Im Durchschnitt ergab sich über die Behandlungsphase bis Woche 48 im Luspatercept-Arm ein mittlerer Anstieg der Hb-Werte um 1,44 g/dl während es im Placebo-Arm nur 0,10 g/dl waren (mittlere Differenz [95%-KI] = 1,35 [1,12; 1,57]; <math>p &lt; 0,0001</math>).</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es handelt sich hierbei um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und spürbare Linderung der Erkrankung, die einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b> darstellt.</p> <p>Diese therapiebedingten Verbesserungen der Erkrankung spiegeln sich auch eindeutig in den Ergebnissen der patientenberichteten Endpunkte wider.</p> <p><b>Patientenberichtete Endpunkte</b></p> <p>Aufgrund von unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen wurden von BMS im Dossier entsprechend den Empfehlungen des IQWiG Methodenpapiers [3] und den Antworten des G-BA auf häufig gestellte Fragen [4] Ereigniszeitanalysen als Hauptanalysen dargestellt. Für die patientenberichteten Endpunkte (PRO) zur Symptomatik und Lebensqualität wurde hierzu auf die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung abgestellt. In seiner Nutzenbewertung zieht das IQWiG für die PRO stattdessen Responderanalysen zum Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung zu Woche 24 bzw. 48 heran. Dies begründet das IQWiG u. a. damit, dass das Therapieziel in der vorliegenden Indikation in einer andauernden Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität besteht und dass bei den Ereigniszeitanalysen zur erstmaligen Verbesserung nicht ausgeschlossen werden kann, dass sich Patient:innen nach der erstmaligen Verbesserung wieder verschlechtern.</p> <p>Dies ist für BMS grundsätzlich nachvollziehbar. Auch bestätigen die Responderanalysen das Vorliegen einer deutlichen spürbaren Symptomverbesserung unter Luspatercept im Vergleich zur zVT.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allerdings bleiben hinsichtlich der Lebensqualität gemäß SF-36 und FACIT-F bei der alleinigen Betrachtung der Responderanalysen signifikante Vorteile aus den Ereigniszeitanalysen unberücksichtigt. BMS erkennt die Bewertung auf Basis der Responderanalysen an, sieht in den Vorteilen aus den Ereigniszeitanalysen jedoch weiterhin relevante ergänzende Evidenz, die sich in das Gesamtbild der Ergebnisse fügt und die beobachteten Vorteile bei der Symptomatik stützt.</p> <p><b>Auf Basis der Responderanalysen zur patientenberichteten Symptomatik</b> ergibt sich ein <b>beträchtlicher Zusatznutzen</b> von Luspatercept, der maßgeblich in folgenden signifikanten Vorteilen gegenüber der zVT begründet ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mehr als <b>doppelt so hohe Chance</b> auf eine <b>Verbesserung in der patientenberichteten Müdigkeit/Schwäche</b> gemäß NTDT-PRO zu Woche 24 (RR [95%-KI] = 2,06 [1,02; 4,17]; p = 0,0434)</li> <li>• Knapp <b>3-mal so hohe Chance</b> auf eine <b>Verbesserung in der patientenberichteten Kurzatmigkeit</b> gemäß NTDT-PRO zu Woche 24 (RR [95%-KI] = 2,87 [1,09; 7,59]; p = 0,0332)</li> <li>• Mehr als <b>3-mal so hohe Chance</b> auf eine <b>Verbesserung in der patientenberichteten Symptomschwere</b> gemäß PGI-S zu Woche 24 (RR [95%-KI] = 3,08 [1,19; 7,95]; p = 0,0202)</li> <li>• Mehr als <b>7-mal so hohe Chance</b> auf eine <b>patientenberichtete starke oder sehr starke Symptomverbesserung</b> gemäß PGI-C zu Woche 48 (RR [95%-KI] = 7,08 [2,29; 21,87]; p = 0,0007)</li> </ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Ergänzend</b> weist BMS auf die <b>positiven Ergebnisse aus den Ereigniszeitanalysen zur Lebensqualität</b> hin, die die signifikanten Verbesserungen in den übrigen Endpunkten unterstützen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Signifikanter Vorteil</b> hinsichtlich der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des <b>körperlichen Wohlbefindens</b> gemäß SF-36 (HR [95%-KI] = 2,79 [1,06; 7,38]; p = 0,0457), wengleich in der Responderanalyse zu Woche 48 kein signifikanter Effekt erreicht wurde (RR [95%-KI]: 1,31 [0,27; 6,26]; p = 0,7358)</li> <li>• <b>Signifikanter Vorteil</b> hinsichtlich der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des <b>FACIT-F Gesamtscores</b> (HR [95%-KI] = 2,41 [0,98; 5,95]; p = 0,0340), wengleich in der Responderanalyse zu Woche 48 kein signifikanter Effekt erreicht wurde (RR [95%-KI]: 4,99 [0,67; 36,94]; p = 0,1156)</li> </ul> <p><b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b></p> <p>Den positiven Effekten gegenüber steht ein patientenrelevanter negativer Effekt bei den Knochenschmerzen. Dieses unerwünschte Ereignis stellt das beträchtliche Ausmaß der Verbesserungen unter Luspatercept jedoch nicht in Frage, da die Knochenschmerzen in der Regel transient und gut behandelbar waren. (siehe hierzu Stellungnahme zu den spezifischen Aspekten).</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Zusammengenommen ergibt sich somit für Luspatercept zur Behandlung von Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept zur Behandlung Erwachsener mit Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie verbunden ist, liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beta-Thalassämie (NTDT) verbunden ist, ein <b>beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber</b> der zVT.</p> <p>BMS möchte weiterhin zu folgenden spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung Stellung nehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusionsvermeidung (Seite 57/57)</li> <li>• Schwere der Symptomatik bei NTDT-Patient:innen und Bestimmung der Endpunktkategorie für die patientenberichtete Symptomatik (Seite 67)</li> <li>• UE Knochenschmerzen (Seite 74)</li> <li>• Größe der GKV-Zielpopulation (Seite 76)</li> <li>• Jahrestherapiekosten Luspatercept (Seite 79)</li> <li>• Jahrestherapiekosten Deferasirox (Seite 80)</li> <li>• Infusionssysteme für die Gabe von Deferoxamin (Seite 82)</li> <li>• Benennung von Arzneimitteln, die in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können (Seite 83)</li> </ul>	<p>Lebensqualität und Nebenwirkungen der abgeschlossenen, doppelblinden Phase III-Studie BEYOND vor. In der Studie wurde Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) gegenüber Placebo + BSC verglichen. Im Rahmen der BSC konnten bei Bedarf Erythrozytentransfusionen und eine Chelattherapie eingesetzt werden.</p> <p>Für das Gesamtüberleben kann weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Luspatercept festgestellt werden.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamthospitalisierung und der patientenberichteten Symptomatik erhoben mittels der Fragebögen NTDT-PRO, PGI-S und PGI-C vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Für die patientenberichtete Symptomatik zeigt sich in allen in der Studie eingesetzten Fragebögen ein statistisch signifikanter Vorteil für Luspatercept.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Fragebögen FACIT-F und SF-36v2 kann weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Luspatercept festgestellt werden.</p> <p>Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und Abbruch wegen UE keine</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>statistisch signifikanten Unterschiede vorhanden. Für den Endpunkt schwerwiegende UE zeigt sich ein Vorteil von Luspatercept, getragen durch die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit vorhergehender Splenektomie. Im Detail zeigt sich ein Nachteil von Luspatercept in dem spezifischen UE Knochenschmerzen.</p> <p>In der Gesamtschau wird basierend auf den Vorteilen von Luspatercept in der Endpunktkategorie Morbidität in den Endpunkten zur patientenberichteten Symptomatik eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens festgestellt. Der G-BA kommt daher zu dem Ergebnis, dass für Luspatercept für die Behandlung Erwachsener mit Anämie aufgrund von nicht-transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie ein geringer Zusatznutzen gegenüber einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie vorliegt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.I.27	<p><b><u>Transfusionsvermeidung</u></b></p> <p><b>Anmerkung des IQWiG:</b></p> <p><i>„Erforderlich sind Analysen des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Transfusionsvermeidung zu Woche 48, in die die vollständige Beobachtung auch nach Behandlungsabbruch aller Patientinnen und Patienten mit Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats bis zu Woche 48 eingehen. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zu dem Endpunkt Transfusionsvermeidung werden daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.“</i></p> <p><b>Position von BMS:</b></p> <p>Im Folgenden werden aktualisierte Auswertungen zum Endpunkt „Vermeidung von Transfusionen“ dargestellt, die die vollständige Beobachtungsdauer auch nach Behandlungsabbruch einbeziehen.</p> <p>Bei den Analysen zum Endpunkt „Vermeidung von Transfusionen“ wurden von BMS im Dossier – dem präspezifizierten Vorgehen entsprechend – ausschließlich Daten aus dem Behandlungszeitraum (bis 20 Tage nach letzter Dosis) zugrunde gelegt. Die Nachbeobachtung für Transfusionen erfolgte dagegen, soweit</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>möglich, bis 9 Wochen nach der letzten Dosis bzw. mindestens bis Woche 48.</p> <p>Generell zeigen sich bei den aktualisierten Analysen nur geringe Unterschiede zu den im Dossier dargestellten Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Zeit bis zur ersten Transfusion unter Berücksichtigung des gesamten verfügbaren Beobachtungszeitraums bis zum Datenschnitt:</b> <table border="1" data-bbox="338 810 1200 1043"> <thead> <tr> <th colspan="3">Luspatercept + BSC (N=96)</th> <th colspan="3">Placebo + BSC (N=49)</th> <th colspan="2">Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Pat. mit Transfusion n (%)</th> <th>Median [95%-KI] <sup>(1)</sup></th> <th>N</th> <th>Pat. mit Transfusion n (%)</th> <th>Median [95%-KI] <sup>(1)</sup></th> <th>HR [95%-KI] <sup>(2)</sup></th> <th>p-Wert <sup>(3)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>96</td> <td>15 (15,6)</td> <td>NA [NA; NA]</td> <td>49</td> <td>21 (42,9)</td> <td>86 [54; NA]</td> <td>0,25 [0,12; 0,50]</td> <td><b>&lt; 0,0001</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Studie BEYOND; ITT-Population; primärer Datenschnitt vom 14.09.2020</p> <p><sup>(1)</sup> Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zur ersten Transfusion (Wochen). Eine Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven findet sich im Anhang am Ende dieser Stellungnahme (Abbildung 4).</p> <p><sup>(2)</sup> Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Baseline-Hb-Wert und Baseline-NTDT-PRO-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche.</p> <p><sup>(3)</sup> Log-Rank-Test stratifiziert nach Baseline-Hb-Wert und Baseline-NTDT-PRO-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche.</p> <p>BSC: <i>Best-Supportive-Care</i>; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht erreicht</p> </li> </ul>	Luspatercept + BSC (N=96)			Placebo + BSC (N=49)			Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC		N	Pat. mit Transfusion n (%)	Median [95%-KI] <sup>(1)</sup>	N	Pat. mit Transfusion n (%)	Median [95%-KI] <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(3)</sup>	96	15 (15,6)	NA [NA; NA]	49	21 (42,9)	86 [54; NA]	0,25 [0,12; 0,50]	<b>&lt; 0,0001</b>	
Luspatercept + BSC (N=96)			Placebo + BSC (N=49)			Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC																				
N	Pat. mit Transfusion n (%)	Median [95%-KI] <sup>(1)</sup>	N	Pat. mit Transfusion n (%)	Median [95%-KI] <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(3)</sup>																			
96	15 (15,6)	NA [NA; NA]	49	21 (42,9)	86 [54; NA]	0,25 [0,12; 0,50]	<b>&lt; 0,0001</b>																			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
	<ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Anteil der Patient:innen mit Transfusionen unter Berücksichtigung des gesamten verfügbaren Beobachtungszeitraums bis Woche 24 bzw. 48:</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Zeitraum</th> <th colspan="2">Luspatercept + BSC (N=96)</th> <th colspan="2">Placebo + BSC (N=49)</th> <th rowspan="2">Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Pat. mit Transfusion <sup>(1)</sup> n (%)</th> <th>N</th> <th>Pat. mit Transfusion <sup>(1)</sup> n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Woche 1–24</b></td> <td>96</td> <td>8 (8,3)</td> <td>49</td> <td>13 (26,5)</td> <td>0,33 [0,15; 0,72] <b>0,0052</b></td> </tr> <tr> <td><b>Woche 1–48</b></td> <td>96</td> <td>12 (12,5)</td> <td>49</td> <td>16 (32,7)</td> <td>0,40 [0,22; 0,75] <b>0,0043</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Studie BEYOND; ITT-Population; primärer Datenschnitt vom 14.09.2020  <sup>(1)</sup> Eine Darstellung der Anzahl benötigter Transfusionen findet sich im Anhang am Ende dieser Stellungnahme (Tabelle 1).  <sup>(2)</sup> RR mittels Mantel-Haenszel-Methode, adjustiert für Baseline-Hb-Wert und Baseline-NTDT-PRO-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche; KI und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.                      BSC: <i>Best-Supportive-Care</i>; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall</p> </li> </ul>	Zeitraum	Luspatercept + BSC (N=96)		Placebo + BSC (N=49)		Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC	N	Pat. mit Transfusion <sup>(1)</sup> n (%)	N	Pat. mit Transfusion <sup>(1)</sup> n (%)	<b>Woche 1–24</b>	96	8 (8,3)	49	13 (26,5)	0,33 [0,15; 0,72] <b>0,0052</b>	<b>Woche 1–48</b>	96	12 (12,5)	49	16 (32,7)	0,40 [0,22; 0,75] <b>0,0043</b>	
Zeitraum	Luspatercept + BSC (N=96)		Placebo + BSC (N=49)		Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC																			
	N	Pat. mit Transfusion <sup>(1)</sup> n (%)	N	Pat. mit Transfusion <sup>(1)</sup> n (%)																				
<b>Woche 1–24</b>	96	8 (8,3)	49	13 (26,5)	0,33 [0,15; 0,72] <b>0,0052</b>																			
<b>Woche 1–48</b>	96	12 (12,5)	49	16 (32,7)	0,40 [0,22; 0,75] <b>0,0043</b>																			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Erreichen einer vollständigen Transfusionsfreiheit unter Berücksichtigung des gesamten verfügbaren Beobachtungszeitraums bis Woche 24 bzw. 48:</b></li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Zeitraum</th> <th colspan="2">Luspatercept + BSC (N=96)</th> <th colspan="2">Placebo + BSC (N=49)</th> <th>Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Pat. mit Transfusionsfreiheit<sup>(1)</sup> n (%)</th> <th>N</th> <th>Pat. mit Transfusionsfreiheit<sup>(1)</sup> n (%)</th> <th>RR [95%-KI] p-Wert<sup>(2)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Woche 1–24</b></td> <td>96</td> <td>87 (90,6)</td> <td>49</td> <td>36 (73,5)</td> <td>1,22 [1,03; 1,46]; <b>0,0229</b></td> </tr> <tr> <td><b>Woche 1–48</b></td> <td>96</td> <td>81 (84,4)</td> <td>49</td> <td>30 (61,2)</td> <td>1,36 [1,08; 1,72]; <b>0,0089</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Studie BEYOND; ITT-Population; primärer Datenschnitt vom 14.09.2020  <sup>(1)</sup> Patient:innen ohne vollständige Beobachtung bis Woche 24 bzw. 48 (z. B. aufgrund eines Studienabbruchs) wurden nicht als transfusionsfrei gewertet.  <sup>(2)</sup> RR mittels Mantel-Haenszel-Methode, adjustiert für Baseline-Hb-Wert und Baseline-NTDT-PRO-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche; KI und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.  BSC: <i>Best-Supportive-Care</i>; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Die aktualisierte Ereigniszeitanalyse bzgl. der Zeit bis zur ersten Transfusion zeigt im Vergleich von Luspatercept gegenüber Placebo ein HR von 0,25 (95%-KI = [0,12; 0,50]; p &lt; 0,0001). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für Transfusionen um 75 %. Auch die Auswertung der Patient:innen mit einer Transfusion im Zeitraum bis Woche 48 (betrachtet als binärer</p>	Zeitraum	Luspatercept + BSC (N=96)		Placebo + BSC (N=49)		Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC	N	Pat. mit Transfusionsfreiheit <sup>(1)</sup> n (%)	N	Pat. mit Transfusionsfreiheit <sup>(1)</sup> n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>	<b>Woche 1–24</b>	96	87 (90,6)	49	36 (73,5)	1,22 [1,03; 1,46]; <b>0,0229</b>	<b>Woche 1–48</b>	96	81 (84,4)	49	30 (61,2)	1,36 [1,08; 1,72]; <b>0,0089</b>	
Zeitraum	Luspatercept + BSC (N=96)		Placebo + BSC (N=49)		Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC																				
	N	Pat. mit Transfusionsfreiheit <sup>(1)</sup> n (%)	N	Pat. mit Transfusionsfreiheit <sup>(1)</sup> n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>																				
<b>Woche 1–24</b>	96	87 (90,6)	49	36 (73,5)	1,22 [1,03; 1,46]; <b>0,0229</b>																				
<b>Woche 1–48</b>	96	81 (84,4)	49	30 (61,2)	1,36 [1,08; 1,72]; <b>0,0089</b>																				

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkt) bestätigt das Vorliegen eines deutlich reduzierten Risikos für Transfusionen unter Luspatercept (RR [95%-KI] = 0,40 [0,22; 0,75]; p = 0,0043).</p> <p>Weiterhin ergab sich in einer zusätzlichen Responderanalyse zur Transfusionsfreiheit ein statistisch signifikanter Vorteil für den Luspatercept-Arm gegenüber dem Placebo-Arm: Eine vollständige Transfusionsfreiheit erreichten in Woche 1–48 insgesamt 84,4 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 61,2 % der Patient:innen im Placebo-Arm (RR [95%-KI] = 1,36 [1,08; 1,72]; p = 0,0089).</p> <p>Die signifikante Reduktion des Risikos für Transfusionen bzw. der Erhalt der Transfusionsfreiheit unter Luspatercept ging gleichzeitig mit einer deutlichen Steigerung und langfristigen Stabilisierung der Hb-Werte und somit einer anhaltenden Linderung der Anämie einher: bis Woche 48 zeigte sich im Luspatercept-Arm ein mittlerer Anstieg der Hb-Werte um 1,44 g/dl während es im Placebo-Arm nur 0,10 g/dl waren (mittlere Differenz [95%-KI] = 1,35 [1,12; 1,57]; p &lt; 0,0001).</p> <p>Die Ergebnisse zeigen, dass die Verbesserung der Erythropoese durch Luspatercept den Patient:innen einerseits eine Reduktion der Anämie-assoziierten Symptomatik und Verbesserung ihres Befindens ermöglicht (vgl. Ergebnisse zur Symptomatik im allgemeinen Teil der Stellungnahme) und ihnen andererseits eine langfristige Transfusionsfreiheit – und, damit einhergehend, eine Vermeidung von Transfusionsrisiken, Folgekomplikationen sowie weiteren Belastungen</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>– bieten kann. Hierdurch wird potenziell auch das Risiko eines Übergangs der Erkrankung in eine TDT verringert bzw. verzögert.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aus Sicht von BMS sind die Ergebnisse der nachgereichten Analysen zum Endpunkt „Vermeidung von Transfusionen“ für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die Vermeidung von Transfusionen und damit die Aufrechterhaltung der Transfusionsunabhängigkeit stellt bei nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie ein entscheidendes patientenrelevantes Therapieziel dar. Aufgrund der durch die Transfusionsvermeidung spürbaren Linderung der Erkrankung liegt für den Endpunkt ein beträchtlicher Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zVT vor.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertung zur Vermeidung von Transfusionen zu Woche 24 und Woche 48 vor. Im Rahmen der Studie BEYOND sollten Transfusionen auch bei Patientinnen und Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, bis Woche 48 dokumentiert werden.</p> <p>Die Auswertung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier berücksichtigt nur Erythrozytentransfusionen, die bis 20 Tage nach Therapieabbruch durchgeführt wurden. Diese Auswertung wird als nicht geeignet bewertet, da somit Patientinnen und Patienten, die vor Woche 48 die Therapie abgebrochen haben, nicht berücksichtigt werden. Zudem wurden Patientinnen und Patienten, die innerhalb der 20 Tage nach Therapieabbruch keine Transfusion erhalten haben, nicht in die Analyse einbezogen und als „missing“ gewertet.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer eine Auswertung zu dem Endpunkt Transfusionsvermeidung nach, welche die vollständige Beobachtungsdauer auch nach Behandlungsabbruch einbezieht.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet der nicht-transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie sind die Patientinnen und Patienten nicht auf eine regelmäßige Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten angewiesen, sondern erhalten unregelmäßige bzw. gelegentliche Erythrozytentransfusionen, beispielsweise im Zusammenhang mit Infektionen, chirurgischen Eingriffen oder Anämie-bedingten Symptomen. Es besteht somit im Gegensatz zu Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie keine chronische Transfusionsbedürftigkeit. Stattdessen wechseln sich Zeitperioden mit höherem und niedrigerem Transfusionsbedarf ab. Vor dem Hintergrund einer vergleichsweise geringeren Transfusionslast im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Endpunkt (vollständige) Transfusionsvermeidung nicht per se als patientenrelevant angesehen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Allerdings können auch Patientinnen und Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie aufgrund der gesteigerten intestinalen Eisenresorption im Krankheitsverlauf eine therapiepflichtige sekundäre Hämochromatose entwickeln sowie durch eine sich erschwerende Anämie häufiger auf Erythrozytentransfusionen angewiesen sein. Erforderliche Transfusionen können trotz einer Eiseneleminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen. Gemäß den vorliegenden Patientencharakteristika haben 29 % bzw. 33 % der Patientinnen und Patienten der Studie BEYOND in den 24 Wochen vor Studienbeginn und ca. 40 % der Patientinnen und Patienten innerhalb der Studie eine Eisenchelatherapie erhalten.</p> <p>Aus der Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaft im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht zwar hervor, dass eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin auch bei Patientinnen und Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>β-Thalassämie ein vorrangiges Therapieziel darstellen kann, unter anderem um relevante Folgekomplikationen durch eine entstehende Eisenüberladung zu verhindern, Schlussfolgerungen hinsichtlich einer potentiellen Vermeidung längerfristiger transfusionsassoziiertes Folgekomplikationen sind jedoch basierend auf den Daten der Studie BEYOND nicht möglich.</p> <p>Gemäß der Einschlusskriterien der Studie BEYOND durften die Patientinnen und Patienten 24 Wochen vor Randomisierung maximal 5 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten und acht Wochen vor Randomisierung keine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats erhalten haben. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ist ersichtlich, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen in den 24 Wochen vor Studienbeginn keine Transfusionen benötigten (ca. 86 %). Niemand erhielt in den 24 Wochen vor Studieneinschluss mehr als 4 Transfusionen.</p> <p>Auf Basis der geringen Anzahl von notwendigen Transfusionen zu Baseline im Rahmen der Studie BEYOND wird das vorliegende Ausmaß des gezeigten Effektes nur als eine geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens eingestuft. Die</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ergebnisse der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertung werden nur ergänzend dargestellt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.I.20, S.I.36	<p><b><u>Schwere der Symptomatik bei NTDT-Patient:innen und Bestimmung der Endpunktkategorie für die patientenberichtete Symptomatik</u></b></p> <p><b>Anmerkungen des IQWiG:</b></p> <p><i>„Der NTDT-PRO Wert für die Domäne Müdigkeit / Schwäche lag zu Studienbeginn bei etwa 1 Drittel der Patientinnen und Patienten unter 3 (Skalenspannweite von 0 bis 10 entsprechend keine bis extreme/sehr starke Symptome). Dies bedeutet, diese Patientinnen und Patienten zeigten keine oder eine nur geringe Symptomatik in Bezug auf Müdigkeit / Schwäche.“</i></p> <p><i>„Der NTDT-PRO erfasst die Symptome Müdigkeit/Schwäche und Kurzatmigkeit. Die Patientinnen und Patienten hatten zu Studienbeginn im Median einen Wert von 4,3 für Müdigkeit/Schwäche und einen Wert von 3,5 für Kurzatmigkeit (Skalenspannweite jeweils von 0 bis 10 entsprechend keine bis extrem/sehr starke Symptome). Diese Werte entsprechen einer mittleren bis leichten Symptomatik. Daher wird der Endpunkt Symptomatik (NTDT-PRO) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.“</i></p> <p><i>„Der mediane Wert des PGIS, der die Schwere der Symptomatik auf einer Skala von 0 „keine Symptome“ bis 10 „sehr schwere Symptome“ angibt, lag zu Studienbeginn bei circa 4, entsprechend einer mittleren bis leichten Symptomatik. Daher wird der Endpunkt Beta-Thalassämie</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>bedingte Symptomatik (ermittelt über den PGIS und den PGIC) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.“</i></p> <p><b>Position von BMS:</b></p> <p>Die Symptomatik der Patient:innen mit NTDT ist durch eine ineffektive Erythropoese gekennzeichnet, die sich häufig über ausgedehnte Zeiträume in niedrigen Hb-Werten und der damit verbundenen, direkt spürbaren Anämie und damit assoziierten Symptomen widerspiegelt. Die Symptome der chronischen Anämie sind dabei sehr vielfältig und schwerwiegend: neben kurzfristig auftretenden Symptomen, wie Leistungsschwäche, Fatigue, Kurzatmigkeit, Tachykardie, Palpitation (Herzklopfen), Taubheit und Kribbeln in den Extremitäten sind auch teils irreversible, langfristige Komplikationen zu nennen: stille Ischämien, Herzvergrößerung, Herzinsuffizienz und evtl. Organschäden. Weitere Folgen von Hämolyse und prothrombogenen Erythrozyten sind Thrombosen, Ischämien und eine pulmonale Hypertension [5-7]. Diese Symptome führen zu einer hohen Krankheitslast und stellen für die Patient:innen im Alltag oft starke Einschränkungen dar.</p> <p>Darüber hinaus ist es nicht zutreffend, dass NTDT eine schwächere Form der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (TDT) darstellt. So werden die genannten schwerwiegenden Symptome bei NTDT-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patient:innen sogar häufiger als bei TDT-Patient:innen beobachtet [8, 9].</p> <p>In die Studie BEYOND konnten Patient:innen mit einem Hb-Wert von maximal 10 g/dl eingeschlossen werden. Bei der Mehrheit der Patient:innen (58 %) lag der Hb-Wert zu Studienbeginn darüber hinaus unter 8,5 g/dl, so dass von einer bedeutenden Anämie und einer entsprechend starken Symptomatik der Patient:innen auszugehen ist.</p> <p>Es ist zutreffend, dass ein bestimmter Anteil der Patient:innen gemäß der Baseline-Erhebungen der Fragebögen niedrigere Skalenwerte aufwies. Allerdings sprechen auch die vom IQWiG angeführten Werte dafür, dass ein relevanter Anteil der Patient:innen zu Studienbeginn mehr als nur eine milde Symptomatik zeigte. Wie vom IQWiG angeführt, lag zwar bei etwa einem Drittel der Patient:innen in Bezug auf Müdigkeit und Schwäche gemäß NTDT-PRO zu Studienbeginn ein Wert unter 3 vor, im Umkehrschluss bedeutet dies jedoch, dass die Mehrheit der Patient:innen (etwa 2 Drittel) von einer höheren Müdigkeit und Schwäche betroffen war. Auch in Bezug auf die erkrankungsbezogene Symptomschwere gemäß PGI-S ergibt sich aus dem Median von ca. 4, dass knapp die Hälfte der Patient:innen eine höhere Symptomschwere aufwies.</p> <p>Unabhängig hiervon erscheint es BMS grundsätzlich schwierig, die Schwere der Symptomatik und das vorhandene Verbesserungspotenzial im vorliegenden Anwendungsgebiet pauschal</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anhand eines auf einer numerischen Rating-Skala erhobenen Absolutwerts einzuschätzen (vgl. Abbildung 1, 2 und 3 im Anhang zu den in der Studie BEYOND zur Erfassung der patientenberichteten Symptomatik verwendeten Rating-Skalen). Hierbei ist insbesondere zu beachten, dass die Absolutwerte dieser Skalen keine Quervergleiche zu anderen Erkrankungen oder zur gesunden Allgemeinbevölkerung erlauben. So ist unter anderem zu berücksichtigen, dass z. B. das Ausmaß an Müdigkeit oder Schwäche, das von einer „gesunden“ Person bereits als besonders schwerwiegend empfunden wird, unter Umständen in einem Kollektiv mit NTDT-Patient:innen niedriger bewertet werden würde. Patient:innen mit Beta-Thalassämie sind bereits ein Leben lang von ihrer Erkrankung betroffen und somit entsprechend an die Symptome gewöhnt. Insbesondere da NTDT-Patient:innen in der Regel keine Therapie erhalten, zeigen sie oft über Jahre hinweg niedrige Hb-Werte und Anämiesymptomatik. Dies kann zu einer anderen Wahrnehmung des Gesundheitszustandes und der bestehenden Beeinträchtigung gegenüber gesunden Personen führen. NTDT-Patient:innen werden sich potenziell erst im Laufe einer aktiven Behandlung der Schwere ihrer Erkrankung bewusst. Dass bei den NTDT-Patient:innen in der Studie BEYOND mehrheitlich ein großes Verbesserungspotenzial vorlag, spiegelt sich u. a. auch in den Auswertungen zur patientenberichteten Symptomverbesserung gemäß PGI-C wider. Hier gab die Mehrheit der Patient:innen im Luspatercept-Arm (52,1 % vs. 7,5 % im Placebo-Arm) zu Woche 48 an,</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dass sich ihre Symptome seit Studienbeginn „stark verbessert“ oder sogar „sehr stark verbessert“ hatten.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aus Sicht von BMS muss aufgrund der schwerwiegenden Auswirkungen der Erkrankung die Symptomatik der NTDT als schwerwiegende/ schwere Endpunktkategorie eingeordnet werden.</p> <p>Die signifikanten Vorteile von Luspatercept gegenüber der zVT bezogen auf die beiden Domänen Müdigkeit/Schwäche und Kurzatmigkeit gemäß NTDT-PRO, die Symptomschwere gemäß PGI-S und die Symptomverbesserung gemäß PGI-C stellen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Somit ergibt sich auf Basis der Morbiditätsendpunkte zur Symptomatik ein beträchtlicher Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zVT.</p>	<p>Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>4</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Luspatercept nicht abgestellt.</p> <p>Die Erhebung der patientenberichteten Symptomatik erfolgte in der Studie BEYOND anhand des NTDT-PRO Fragebogens sowie der Patient Global Impression of Change (PGI-C) und der Patient Global Impression of Severity (PGI-S) Skala.</p> <p>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen zu Woche 24 und zu Woche 48 zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptomatik als auch Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung vor. Durch die Therapie der <math>\beta</math>-Thalassämie soll vornehmlich eine Verbesserung der Symptomatik erzielt werden, sodass für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur Verbesserung der Symptomatik herangezogen werden. Zudem weisen die Responderanalysen zu Woche 24 bzw.</p>

<sup>4</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zu Woche 48 eine höhere Aussagekraft im Vergleich zu den Responderanalysen zur erstmaligen Verbesserung auf, da hierdurch eine über den jeweiligen Zeitraum andauernde Verbesserung der Symptomatik abgebildet werden kann. Es werden daher in Abhängigkeit der jeweiligen Rücklaufquoten der Fragebögen die Responderanalysen zu Woche 24 oder zu Woche 48 betrachtet.</p> <p>Der NTDT-PRO ist ein für Patientinnen und Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie entwickelter validierter Fragebogen, mit dem die Anämie-bezogenen Symptome Müdigkeit/Schwäche und Kurzatmigkeit erhoben werden. Der Fragebogen umfasst 6 Items, die in den Domänen Müdigkeit/Schwäche (4 Items) und Kurzatmigkeit (2 Items) mit einer Skalenspannweite von jeweils 0 bis 10 zusammengefasst werden. Niedrigere Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte vor. Da die Rücklaufquoten zu Woche 48 deutlich unter 70 % waren, werden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patienten mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte zu Woche 24 herangezogen.</p> <p>Für den NTD-PRO zeigt sich in den beiden Domänen zur Müdigkeit/Schwäche und zur Kurzatmigkeit ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Luspatercept.</p> <p>Der PGIS besteht aus einer einzigen Frage, bei der die Patientin bzw. der Patient auf einer</p> <p>10-stufigen Skala die Schwere der <math>\beta</math>-Thalassämie bedingten Symptomatik bewertet. Niedrigere Werte bedeuten eine geringere Symptomatik. Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte vor. Da die Rücklaufquoten zu Woche 48 deutlich unter 70 % waren, werden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte zu Woche 24 herangezogen.</p> <p>Für den PGIS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Luspatercept zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Der PGIC besteht aus einer einzigen Frage, bei der die Patientin bzw. der Patient die gesamte Änderung ihrer/seiner <math>\beta</math>-</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Thalassämie bedingten Symptomatik seit Beginn der Studie bewertet. Der pharmazeutische Unternehmer legt eine Responderanalyse vor, bei der die Veränderung „viel besser“ und „sehr viel besser“ als relevante Verbesserung betrachtet wird. Für die Nutzenbewertung wird die Responderanalyse zu Woche 48 herangezogen.</p> <p>Für den PGIC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Luspatercept zwischen den Behandlungsarmen.</p>
S. I.39	<p><b><u>UE Knochenschmerzen</u></b></p> <p><b>Anmerkung des IQWiG:</b></p> <p><i>„Demgegenüber steht ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß bei dem UE Knochenschmerzen. Dieser negative Effekt stellt die positiven Effekte jedoch nicht vollständig infrage.“</i></p> <p><b>Position von BMS:</b></p> <p>Knochenschmerzen sind für Luspatercept bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen und entsprechend in der Fachinformation von Reblozyl® aufgeführt. Das Auftreten von Knochenschmerzen unter Luspatercept ist transient – in der Regel auf die ersten 3 Monate</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>begrenzt – und deutet auf eine verstärkte Knochenmarksaktivität (Stimulation der Erythropoese) hin, d. h. auf die gewünschte Wirkung von Luspatercept. Mit Ausnahme von 3 Fällen wurde die Intensität der Knochenschmerzen in der Studie BEYOND als mild oder moderat eingestuft und kein Patient/keine Patientin hatte schwerwiegende Knochenschmerzen oder musste die Behandlung aufgrund von Knochenschmerzen abbrechen.</p> <p>Auch in einer unabhängigen, Konsensus-basierten Veröffentlichung klinischer Experten der italienischen Gesellschaft für Thalassämien und Hämoglobinopathien werden die Knochenschmerzen unter Luspatercept in der klinischen Praxis als zeitlich limitiert und, sofern erforderlich, gut mit Analgetika wie Paracetamol oder nichtsteroidaler Antirheumatika behandelbar beschrieben. Die Knochenschmerzen traten in der Regel wenige Tage nach der Luspatercept-Gabe zu Beginn der Therapie auf und meist ohne die Alltagsaktivitäten der Patient:innen einzuschränken [10].</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aufgrund des zeitlich beschränkten Auftretens, der guten Behandelbarkeit und der geringen Einschränkung der Patient:innen stellt der negative Effekt bei dem UE Knochenschmerzen den beträchtlichen Zusatznutzen von Luspatercept nicht in Frage.</p>	<p>Für den Endpunkt Knochenschmerzen (Preferred Term) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Luspatercept.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.11	<p><b><u>Größe der GKV-Zielpopulation</u></b></p> <p><b>Anmerkung des IQWiG:</b></p> <p><i>„Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheit behaftet. Dies ist insbesondere durch die Operationalisierung von behandlungsbedürftiger nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie über eine bestimmte Spanne an EK-Transfusionen begründet.“</i></p> <p><b>Position von BMS:</b></p> <p>Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet der nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (NTDT). Gemäß Anwendungsgebiet besteht die Zielpopulation von Luspatercept somit grundsätzlich aus erwachsenen Patient:innen, die an einer Anämie aufgrund einer Beta-Thalassämie leiden. Die Patient:innen in der für das vorliegende Dossier relevanten Zielpopulation, d. h. NTDT-Patient:innen, sind des Weiteren nicht auf</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen, sondern benötigen EK-Transfusionen unregelmäßig oder in besonderen Lebensphasen oder klinischen Situationen. Hierunter fallen insbesondere Patient:innen mit moderater <i>Beta-Thalassaemia intermedia</i>. Zur Herleitung der Zielpopulation der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie wurde bereits ein Mindestbedarf an EK-Transfusionen (<math>\geq 6</math> EK-Transfusionen innerhalb von 24 Wochen) definiert und vom G-BA zur Bestimmung der GKV-Patient:innen herangezogen (Vorgangsnummer 2020-08-01-D-560) [11]. Für NTDT-Patient:innen sind somit bis zu 5 EK-Transfusionen innerhalb von 24 Wochen der heranzuziehende Maximalwert an Transfusionen bei einer NTDT. Dementsprechend wurde dieser Maximalwert an Transfusionen auch als Einschlusskriterium für die Studie BEYOND herangezogen und von der EMA als repräsentativ für NTDT erachtet. Die Operationalisierung von behandlungsbedürftiger NTDT über eine Spanne von bis zu 5 EK-Transfusionen ist aus Sicht von BMS daher sachgerecht. Als seltene Erkrankung ist die vorliegende Datenlage grundsätzlich stark limitiert. Auch für Deutschland wurden keine konkreten Daten zu Patientenzahlen bezogen auf NTDT veröffentlicht. Die durchgeführte Routinedatenanalyse und die weitere Herleitung stellen somit die bestverfügbare Evidenz dar.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die von BMS dargestellten Daten zur GKV-Zielpopulation in Deutschland stellen die bestverfügbare Evidenz dar. Die Anzahl der Patient:innen in der gesamten GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer operationalisiert eine behandlungsbedürftige nicht-transfusionsabhängige <math>\beta</math>-Thalassämie über mindestens eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten im Zeitraum der Jahre 2015 bis 2019, jedoch nicht im Jahr 2020, oder über ein bis fünf Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten im Jahr 2020. Es bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die nicht im gesamten Betrachtungsjahr, sondern für einen Teil des Betrachtungsjahres nicht transfusionsabhängig waren und für diesen Zeitraum auch Teil der Zielpopulation sind. Weiterhin ist unsicher, ob bei einer einzigen Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten innerhalb mehrerer Jahre weiterhin von einer Therapiebedürftigkeit in einem einzelnen Betrachtungsjahr ausgegangen werden kann.</p> <p>Gemäß den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers ergeben sich zudem Unsicherheit unter anderem aufgrund</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		möglicher Kodierfehler und der generell limitierten Datenlagen zu der vorliegenden Patientengruppe.
S. II.14	<p><b><u>Jahrestherapiekosten Luspatercept</u></b></p> <p><b>Anmerkung des IQWiG:</b>  <i>„Da seitens des G-BA davon ausgegangen wird, dass EK-Transfusionen und Chelattherapie, sofern indiziert, auch bei einer Behandlung mit Luspatercept durchgeführt werden, fallen ggf. für Luspatercept weitere Kosten für diese zusätzlichen Therapien an.“</i></p> <p><b>Position von BMS:</b>                      Der Kritik des IQWiG kann nicht gefolgt werden. In Absatz 4.1 der Fachinformation von Luspatercept wird eine zusätzliche Gabe von EK-Transfusionen oder einer Chelattherapie nicht genannt. Aus Sicht von BMS fallen für Luspatercept somit keine weiteren Kosten für zusätzliche Therapien an [12]. Dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA in der bereits abgeschlossenen frühen Nutzenbewertung von Luspatercept im Anwendungsgebiet der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie. Entsprechend der Angabe in Absatz 4.1 wurden im Beschluss des G-BA keine Kosten von EK-Transfusionen und Chelattherapien zusätzlich zu den Kosten von Luspatercept aufgeführt [11].</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	<p>Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abgesehen von den Jahrestherapiekosten für Luspatercept sind keine weiteren Kosten für zusätzliche Therapien bei dem zu bewertenden Arzneimittel anzusetzen.</p>	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p>Es wurden keine weiteren Kosten für zusätzliche Therapien bei dem zu bewertenden Arzneimittel berücksichtigt.</p>
S. II.12	<p><b><u>Jahrestherapiekosten Deferasirox</u></b></p> <p><b>Anmerkung des IQWiG:</b></p> <p><i>„Für Deferasirox gibt der pU an, dass dieser Wirkstoff bei NTDT nur zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung angezeigt ist, wenn Deferoxamin kontraindiziert oder unangemessen ist. Dies ist jedoch kein nachvollziehbarer Grund, die Kosten für Deferasirox nicht darzustellen. Deferasirox ist nicht explizit von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgeschlossen und kann bei einem Teil der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Anämie, die mit einer NTDT verbunden ist, unter Beachtung der Zulassung angewendet werden.“</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Position von BMS:</b></p> <p>Laut Beratungsgespräch des G-BA sind zwar Chelattherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie genannt, allerdings explizit in Abhängigkeit von der Zulassung [13]. Gemäß Fachinformation ist Deferasirox lediglich für Patient:innen angezeigt, für die Deferoxamin unangemessen oder kontraindiziert ist:</p> <p><i>„Deferasirox ist auch angezeigt zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen im Alter von 10 Jahren und älter, die eine Chelat-Therapie benötigen, kontraindiziert oder unangemessen ist.“ [14]</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Für die zweckmäßige Vergleichstherapie „Chelattherapie“ sind ausschließlich die Therapiekosten von Deferoxamin zu berücksichtigen.</p>	<p>Gemäß Zulassung kann Deferasirox in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet als Chelattherapie eingesetzt werden, wenn eine Deferoxamin-Therapie kontraindiziert oder unangemessen ist. Daher wurde Deferasirox bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.14	<p><b><u>Infusionssysteme für die Gabe von Deferoxamin</u></b></p> <p><b>Anmerkung des IQWiG:</b></p> <p><i>„Darüber hinaus fallen keine Kosten für eine Infusionspumpe zur 1-maligen Verwendung an, wenn Applikationssysteme verwendet werden, die für einen längerfristigen Einsatz bestimmt sind. Gemäß Fachinformation können intravenöse Infusionssysteme zur Implantation verwendet werden. Insgesamt können daher die Kosten auch niedriger liegen als der Betrag von 174,23 €, die der pU pro Infusionspumpe und pro Behandlung veranschlagt.“</i></p> <p><b>Position von BMS:</b></p> <p>Die Fachinformation von Deferoxamin weist explizit darauf hin, dass <i>„die langsame subkutane Infusion mittels einer tragbaren, leichten Infusionspumpe, verabreicht über einen Zeitraum von 8 bis 12 Stunden, [...] als wirksam und für den ambulanten Patienten als besonders geeignet [gilt]“</i> [15].</p> <p>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</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Die von BMS im Nutzendossier dargestellte Pumpe FOLFusor SV 4 zur subkutanen Infusion ist gemäß Produktkatalog für Patient:innen leicht sowie tragbar zu handhaben und explizit für die Gabe von Deferoxamin getestet [16]. Darüber hinaus erfordert die dargestellte Pumpe keinen zusätzlichen invasiven stationären Eingriff [16]. Damit erfüllt die Pumpe FOLFusor SV 4 vollumfänglich die Vorgaben der Deferoxamin-Fachinformation sowie den Anforderungen des Wirtschaftlichkeitsgebots.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die im Nutzendossier dargestellte Pumpe FOLFusor SV 4 zur subkutanen Infusion ist aus medizinischen, therapiesicherheitsrelevanten und wirtschaftlichen Gesichtspunkten zweckmäßig und damit auch weiterhin zu berücksichtigen.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die Applikation von Deferoxamin wurde bei der Abbildung der Therapiekosten keine Infusionspumpe berücksichtigt.</p>
S.1-3; Benennung	<p><b><u>Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel</u></b></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kombinationen	<p><b><u>für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V</u></b></p> <p><b>Position von BMS:</b></p> <p>Wir bitten die Stellungnahme von BMS zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII/Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V): Ergänzung der Benennung von Kombinationen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V in bereits gefassten Beschlüssen (SGB V), welche fristgerecht am 26.07.2023 eingereicht wird, zu beachten.</p>	<p>Für die vorliegende Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können, ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

## Anhang: Ergänzende Informationen

NTDT-PRO	NTDT-PRO	NTDT-PRO	NTDT-PRO
<p>How would you rate your tired energy) when you were <u>not</u> do activity during the past 24 hou</p> <p>0 1 2 3 4 5 6</p> <p>No tiredness</p>	<p>How would you rate your tired energy) when you were doing activity during the past 24 hou</p> <p>0 1 2 3 4 5 6</p> <p>No tiredness</p>	<p>How would you rate your weal strength) when you were <u>not</u> c activity during the past 24 hou</p> <p>0 1 2 3 4 5 6</p> <p>No weakness</p>	<p>How would you rate your weal strength) when you were doin activity during the past 24 hou</p> <p>0 1 2 3 4 5 6</p> <p>No weakness</p>
Back	Back	Back	Back

Abbildung 1: Rating-Skalen zur Erfassung der Müdigkeit und Schwäche gemäß NTDT-PRO in der Studie BEYOND

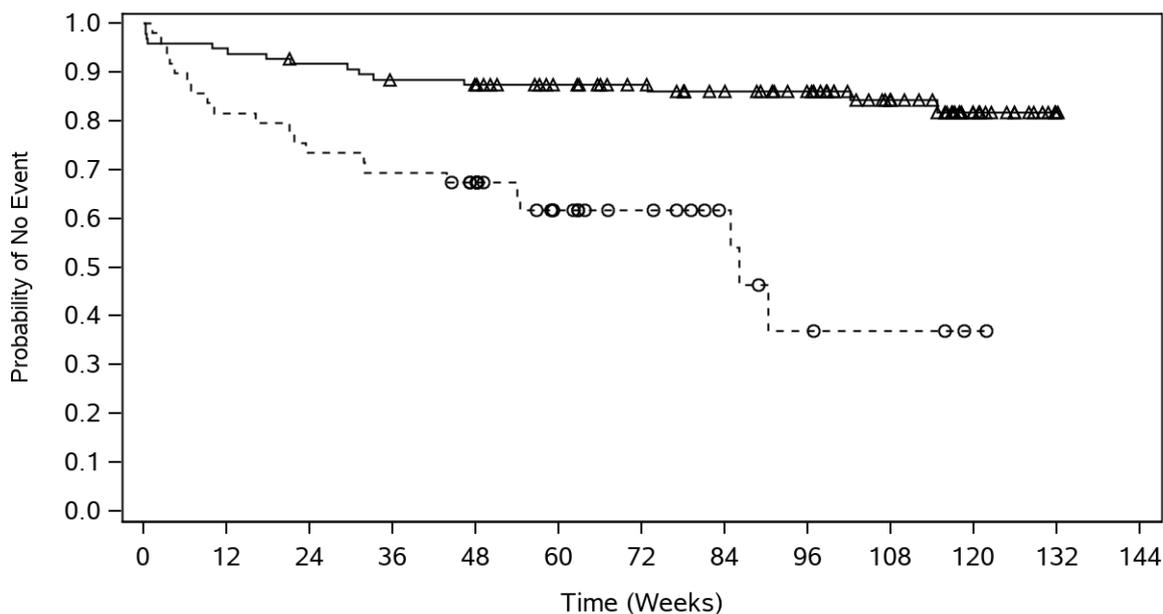
NTDT-PRO	NTDT-PRO
<p>How would you rate your shortness of breath when you were <u>not</u> doing physical activity during the past 24 hours?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>No shortness of breath      Extreme shortness of breath</p>	<p>How would you rate your shortness of breath when you were doing physical activity during the past 24 hours?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>No shortness of breath      Extreme shortness of breath</p>
Back      Next	Back      Next

Abbildung 2: Rating-Skalen zur Erfassung der Kurzatmigkeit gemäß NTDT-PRO in der Studie BEYOND

NTDT-PRO	PGI-C
<p>During the past 24 hours, how would you rate the overall severity of your thalassemia symptoms?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>No symptoms <span style="float: right;">Very severe symptoms</span></p>	<p>How would you rate the overall change in your thalassemia symptoms since the start of this study?</p> <p><input type="radio"/> A great deal better</p> <p><input type="radio"/> Much better</p> <p><input type="radio"/> A little better</p> <p><input type="radio"/> No change</p> <p><input type="radio"/> A little worse</p> <p><input type="radio"/> Much worse</p> <p><input type="radio"/> A great deal worse</p>
<p>← Back      Next →</p>	<p>← Back      Next →</p>

Abbildung 3: Rating-Skalen zur Erfassung des Symptomschwere gemäß PGI-S\* bzw. zur Symptomverbesserung gemäß PGI-C in der Studie BEYOND

*\*Der PGI-S wurde in der Studie BEYOND als Teil des NTDT-PRO erhoben.*



Number of Subjects at Risk

Luspatercept

96 91 87 83 81 73 67 60 53 39 16 1 0

Placebo

49 40 36 34 30 18 13 8 4 3 1 0 0

—▲— Luspatercept (events: 15/96), median and 95% CI: N.A.

--○-- Placebo (events: 21/49), median and 95% CI: 86.14 (54.00, N.A.)

Luspatercept vs. Placebo - hazard ratio : 0.25 (0.12, 0.50), p-value: < 0.0001

Abbildung 4: Kaplan-Meier Plot der Zeit bis zur ersten Transfusion unter Berücksichtigung des gesamten verfügbaren Beobachtungszeitraums bis zum Datenschnitt

Tabelle 1: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Vermeidung von Transfusionen“ – Anzahl benötigter Transfusionen aus der Studie BEYOND unter Berücksichtigung des gesamten verfügbaren Beobachtungszeitraums bis Woche 24, bis Woche 48 bzw. bis zum Datenschnitt

Studie BEYOND	Luspatercept + BSC <sup>(1)</sup> (N=96)	Placebo + BSC <sup>(1)</sup> (N=49)
	n (%)	n (%)
<b>Anzahl benötigter Transfusionen bis Woche 24 (einschließlich Transfusionen nach Therapieabbruch)</b>		
0	88 (91,7)	36 (73,5)
1	4 (4,2)	8 (16,3)
2	0	4 (8,2)
3	2 (2,1)	0
4	2 (2,1)	0
5	0	1 (2,0)

Studie BEYOND	Luspatercept + BSC <sup>(1)</sup> (N=96)	Placebo + BSC <sup>(1)</sup> (N=49)
	n (%)	n (%)
<b>Anzahl benötigter Transfusionen bis Woche 48 (einschließlich Transfusionen nach Therapieabbruch)</b>		
0	84 (87,5)	33 (67,3)
1	7 (7,3)	5 (10,2)
2	0	6 (12,2)
3	0	3 (6,1)
4	4 (4,2)	1 (2,0)
6	1 (1,0)	0
9	0	1 (2,0)

Studie BEYOND	Luspatercept + BSC <sup>(1)</sup> (N=96)	Placebo + BSC <sup>(1)</sup> (N=49)
	n (%)	n (%)
<b>Anzahl benötigter Transfusionen bis Datenschnitt (einschließlich Transfusionen nach Therapieabbruch)</b>		
0	82 (85,4)	28 (57,1)
1	4 (4,2)	6 (12,2)
2	2 (2,1)	6 (12,2)
3	1 (1,0)	4 (8,2)
4	6 (6,3)	1 (2,0)
6	0	1 (2,0)
7	0	1 (2,0)
8	0	1 (2,0)
12	1 (1,0)	0
19	0	1 (2,0)
ITT-Population; Primärer Datenschnitt vom 14.09.2020 <sup>(1)</sup> BSC umfasste insbesondere die bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie. BSC: <i>Best-Supportive-Care</i> ; ITT: Intention-to-Treat		

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Luspatercept (nicht transfusionsabhängige Beta-Thalassämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6514/2023-04-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Luspatercept\\_D-933.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6514/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Luspatercept_D-933.pdf).
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) (2022): Beta Thalassämie Leitlinie. [Zugriff: 20.04.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@guideline/html/index.html>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022. [Zugriff: 11.07.2023]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2023): Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. [Zugriff: 11.07.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/anzneimittel/anzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#was-muss-bei-der-dossiererstellung-fur-die-auswertung-von-responderanalysen-als-ereigniszeitanalyse-beachtet-werden>.
5. Taher AT, Musallam KM, Saliba AN, Graziadei G, Cappellini MD (2015): Hemoglobin level and morbidity in non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Cells Mol Dis*; 55(2):108-9.
6. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA (2013): Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica*; 98(6):833-44.
7. Sleiman J, Tarhini A, Bou-Fakhredin R, Saliba AN, Cappellini MD, Taher AT (2018): Non-Transfusion-Dependent Thalassemia: An Update on Complications and Management. *Int J Mol Sci*; 19(1)
8. Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, Taher AT (2022): Morbidity-free survival and hemoglobin level in non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia: a 10-year cohort study. *Ann Hematol*; 101:203-4.
9. Taher A, Musallam K, Cappellini MD (2017): Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassemia (NTDT). 2nd Edition. [Zugriff: 01.03.2023]. URL: <https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-clinical-management-of-non-transfusion-dependent-thalassaemias-updated-version/>.
10. Longo F, Motta I, Pinto V, Piolatto A, Ricchi P, Tartaglione I, et al. (2023): Treating Thalassemia Patients with Luspatercept: An Expert Opinion Based on Current Evidence. *Journal of Clinical Medicine*; 12(7):2584.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Luspatercept ( $\beta$ -Thalassämie). [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4661/2021-01-21\\_AM-RL-XII\\_Luspatercept\\_D-560\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4661/2021-01-21_AM-RL-XII_Luspatercept_D-560_BAnz.pdf).

12. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2020): Reblozyl® 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-292 - Luspatercept zur Behandlung nicht transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Beta-Thalassämie.
14. Novartis Europharm Limited (2006): EXJADE® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 24.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. DEMO Pharmaceuticals GmbH (2013): Deferoxaminmesilat 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2017 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: <https://www.demopharmagmbh.com/>.
16. Baxter Deutschland GmbH (2022): Baxter INFusor. Die Elastomerpumpe. [Zugriff: 11.07.2023]. URL: <https://ecatalog.baxter.com/ecatalog/loadResource.blob?bid=20002949&disposition=download&cid=10002&lid=10003&hid=10002>.

## 5.2 Stellungnahme der Chiesi GmbH

Datum	20.07.2023
Stellungnahme zu	Luspatercept (Reblozyl®)
Stellungnahme von	Chiesi GmbH Gasstraße 6 22761 Hamburg

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Am 3. Juli 2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Luspatercept (Reblozyl®). Luspatercept wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.</p> <p>Mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung auf der Internetseite des G-BA wird gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern Gelegenheit gegeben, zu der Nutzenbewertung des Arzneimittels schriftlich Stellung zu nehmen.</p> <p>Als pharmazeutischer Unternehmer von Deferipron (Ferriprox®) zur Behandlung von Patient*innen mit Thalassaemia major sehen wir uns durch die Nutzenbewertung (IQWiG-Bericht Nr. 1591) zu Luspatercept als unmittelbar betroffen an und nehmen wie folgt Stellung.</p> <p><b>Patientenrelevanz des 6-Minuten-Gehtests</b></p> <p>Zum Endpunkt „6-Minuten-Gehtest“ merkt das IQWiG an, dass es sich um ein etabliertes Instrument zur Bestimmung der körperlichen</p>	

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Belastbarkeit handele. Allerdings sei unklar, ob der 6-Minuten-Gehtest in der Indikation nicht transfusionsabhängige Beta-Thalassämie einen sinnvoll interpretierbaren Endpunkt darstelle. Aus diesem Grund zieht das IQWiG den Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung heran.</p> <p>Wie bereits vom IQWiG erwähnt, handelt es sich beim 6-Minuten-Gehtest um einen standardisierten und etablierten Test zur Messung der körperlichen Leistungsfähigkeit und um einen grundsätzlich validierten Endpunkt. Der 6-Minuten-Gehtest kann bei verschiedenen Indikationen eingesetzt werden und wurde in der Vergangenheit bspw. bereits vom G-BA im Nutzenbewertungsverfahren zu Burosumab als patientenrelevant anerkannt [1]. Patient*innen mit Beta-Thalassämie leiden unter einer hypochromen Anämie, aufgrund derer es zu Belastungsintoleranz kommt [2]. Hierbei handelt es sich um ein wichtiges, patientenrelevantes Symptom der Beta-Thalassämie, das in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden sollte. Der 6-Minuten-Gehtest als etabliertes Instrument zur Messung der körperlichen Belastbarkeit von Patient*innen gibt Aufschluss darüber, wie stark Patient*innen bei entsprechenden Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigt sind und sollte daher in der Nutzenbewertung nicht unberücksichtigt bleiben.</p> <p>Aus unserer Sicht sollte der 6-Minuten-Gehtest auch bei nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie sowie anderen Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik grundsätzlich anerkannt werden.</p>	<p>Der 6-Minuten-Gehtest wurde für die vorliegende Nutzenbewertung zu Luspatcept nach § 35a SGB V nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Mehr Transparenz für die mündlichen Anhörung</b></p> <p>Im Anschluss an das schriftliche Stellungnahmeverfahren dürfen gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 VerfO des G-BA die stellungnahmeberechtigten Parteien an der mündlichen Anhörung des jeweiligen Verfahrens teilnehmen.</p> <p>Die mündliche Anhörung dient vor allem dazu, Aspekte der Nutzenbewertung vorzutragen und zu diskutieren. Da die mündliche Anhörung auch in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung miteinfließt, sollten aus Transparenzgründen alle Teilnehmer die eingereichten Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Damit würde gewährleistet werden, dass alle Teilnehmer der mündlichen Anhörung die Möglichkeit erhalten, zu sämtlichen adressierten Gesichtspunkten des Nutzenbewertungsverfahrens Stellungnahmen zu können.</p> <p>Deshalb sollten die im Vorwege beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren den Teilnehmern der Anhörung zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die Nutzenbewertung von Luspatercept nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

## Literaturverzeichnis

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Wirkstoff: Burosumab 2020. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3331/2019-10-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Burosumab\\_D-492.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3331/2019-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Burosumab_D-492.pdf) (accessed July 17, 2023).
- [2] Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. S1-Leitlinie Thalassämien 2023. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/025-017> (accessed July 17, 2023).

### 5.3 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.07.2023
Stellungnahme zu	Luspatercept (Reblozyl)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Juli 2023 eine Nutzenbewertung zu Luspatercept (Reblozyl) von Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Luspatercept im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen bei Erwachsenen für die Behandlung von Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze) legt der G-BA eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung (vorzugsweise als Monotherapie) fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Der Zusatznutzen ergibt sich insb. aus positiven Effekten bei der Beta-Thalassämie-bedingten Symptomatik. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Im Entwurf für die Benennung von Kombinationen benennt der G-BA keinen in Kombination einsetzbaren Wirkstoff.</p>	
<b>Kriterien der Festlegung und Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung oder Gründe für die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dar-gelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungs-gebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die Nutzenbewertung von Luspatercept nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

#### 5.4 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	24.07.2023
Stellungnahme zu	Luspatercept (Reblozyl®) Anwendung bei Erwachsenen für die Behandlung von Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Brucknerstraße 1 55127 Mainz Dr. Peter Kiencke Dr. Eberhard Lüdtkke

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund:</b></p> <p>Luspatercept ist für mehrere Anwendungsgebiete für Erwachsene zugelassen:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten</li><li>2. Transfusionsabhängige <math>\beta</math>-Thalassämie</li><li>3. Nicht-transfusionsabhängige <math>\beta</math>-Thalassämie</li></ol> <p>Am 03.07.2023 wurde die IQWiG-Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)) zum Wirkstoff Luspatercept, Handelsname: Reblozyl (Neues Anwendungsgebiet: <math>\beta</math>-Thalassämie, nicht-transfusionsabhängige Anämie) vom G-BA veröffentlicht.</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie BEYOND, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept im Vergleich zu Placebo, jeweils ergänzt durch eine bestmöglich unterstützende Therapie zur Symptomkontrolle und Verbesserung der Lebensqualität (Best Supportive Care; BSC), bei erwachsenen Patienten mit Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (NTDT) verbunden ist, untersucht wurde. Unter BSC wurde insbesondere die bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kombination mit Eisenchelatoren verstanden, die den derzeitigen Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet abbildet.</p> <p>Insgesamt wurden 145 Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme Luspatercept oder Placebo randomisiert und für eine vorgesehene Dauer von mindestens 48 Wochen pro Patienten behandelt (doppelblinde Behandlungsphase).</p> <p><b>Zusatznutzenbewertung: IQWiG</b></p> <p>Für die Nutzenbewertung wurde die Studie BEYOND vom IQWiG herangezogen. In der Gesamtschau erkennt das IQWiG einen <b>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</b> von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.</p> <p><b>Zusatznutzenbewertung: Bristol-Myers Squibb (BMS)</b></p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich für BMS durch Luspatercept eine beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, begründet in signifikanten und spürbaren Behandlungsunterschieden, die einer deutlichen Verbesserung der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten entsprechen. Insgesamt ergibt sich für BMS für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, auf Basis der Ergebnisse der Studie BEYOND ein <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> von Luspatercept gegenüber der zVT.</p> <p><b>Position Novo Nordisk:</b></p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht von Novo Nordisk ergeben sich die Unterschiede in der Gesamtbewertung des Zusatznutzens zwischen IQWiG und BMS darin, dass das IQWiG die von BMS vorgelegte Evidenz niedriger bewertet als der pharmazeutische Unternehmer selbst.</p> <p>Für das IQWiG sind alle vorgelegten Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten hochverzerrt, bis auf den Endpunkt 'Abbruch wegen UE' bei dem das IQWiG trotz Einstufung eines niedrigen Verzerrungspotentials von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgeht.</p> <p>Besonders dramatisch zum Nachteil der Nutzenbewertung für BMS ist die Nichtanerkennung des IQWiG's (keine geeigneten Daten vorgelegt) des patientenrelevanten Endpunktes <b>Vermeidung von Transfusionen</b>.</p> <p>Das IQWiG bemängelt das bei Therapieabbruch nur Transfusionen eines Erythrozytenkonzentrats bis 20 Tage nach Therapieabbruch in den Analysen berücksichtigt wurden. Zum einen gingen dabei Patienten, die innerhalb der 20 Tage nach Therapieabbruch keine Transfusion erhalten hatten, nicht in die Analysen ein und wurden als „missing“ gewertet (im Interventionsarm 5 [5,2 %] und im Kontrollarm 11 [22,4 %] der Patienten.</p> <p><b>Aus Sicht von Novo Nordisk ist die Nichtanerkennung der Daten zur Transfusionsvermeidung durch das IQWiG nicht sachgerecht.</b> Novo Nordisk folgt der Argumentation von BMS, dass das Verzerrungspotentials dieses Endpunktes als niedrig einzustufen sei, weil der Endpunkt „Vermeidung von Transfusionen“ verblindet erhoben wurde. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung liegen nicht vor. Unterschiede in den Beobachtungszeiten wurden durch eine</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ereigniszeitanalyse adressiert. Die Auswertung umfasst den Behandlungszeitraum bis einschließlich 20 Tage nach der letzten Dosis. In Bezug auf Patienten, welche die Therapie abbrechen, ist bei der betrachteten Ereigniszeitanalyse grundsätzlich die Möglichkeit potenziell informativer Zensierungen nicht auszuschließen. In Anbetracht der Größe des beobachtenden Effekts der Ereigniszeitanalyse sowie der konsistenten Responderanalysen ist jedoch davon auszugehen, dass dies im Ergebnis keine entscheidende Rolle spielt.</p> <p>In der Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zur ersten Transfusion ergab sich für den Vergleich von Luspatercept gegenüber Placebo ein HR von 0,23 (95 %-KI [0,11; 0,46]; <math>p &lt; 0,0001</math>). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für Transfusionen um 77 %. Auch in den zusätzlichen Responderanalysen zur Transfusionsfreiheit über 24 und 48 Wochen ergab sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für den Luspatercept-Arm gegenüber dem Placebo-Arm.</p> <p><b>Fazit:</b> Im Falle der Berücksichtigung der Daten zur Vermeidung von Transfusionen wäre für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens die Bewertung <b>‘Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen’</b> von Luspatercept gegenüber der zVT angemessen.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertung zur Vermeidung von Transfusionen zu Woche 24 und Woche 48 vor. Im Rahmen der Studie BEYOND sollten Transfusionen auch bei Patientinnen und Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, bis Woche 48 dokumentiert werden.</p> <p>Die Auswertung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier berücksichtigt nur Erythrozytentransfusionen, die bis 20 Tage nach Therapieabbruch durchgeführt wurden. Diese Auswertung wird als nicht geeignet bewertet, da somit Patientinnen und Patienten, die vor Woche</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>48 die Therapie abgebrochen haben, nicht berücksichtigt werden. Zudem wurden Patientinnen und Patienten, die innerhalb der 20 Tage nach Therapieabbruch keine Transfusion erhalten haben, nicht in die Analyse einbezogen und als „missing“ gewertet.</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer eine Auswertung zu dem Endpunkt Transfusionsvermeidung nach, welche die vollständige Beobachtungsdauer auch nach Behandlungsabbruch einbezieht.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet der nicht-transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie sind die Patientinnen und Patienten nicht auf eine regelmäßige Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten angewiesen, sondern erhalten unregelmäßige bzw. gelegentliche Erythrozytentransfusionen, beispielsweise im Zusammenhang mit Infektionen, chirurgischen Eingriffen oder Anämie-bedingten Symptomen. Es besteht somit im Gegensatz zu Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie keine chronische Transfusionsbedürftigkeit. Stattdessen wechseln sich Zeitperioden mit höherem und niedrigerem Transfusionsbedarf ab. Vor dem Hintergrund einer vergleichsweise geringeren Transfusionslast im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Endpunkt (vollständige) Transfusionsvermeidung nicht per se als patientenrelevant angesehen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Allerdings können auch Patientinnen und Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie aufgrund der gesteigerten intestinalen Eisenresorption im Krankheitsverlauf eine therapiepflichtige sekundäre Hämochromatose entwickeln sowie durch eine sich erschwerende Anämie häufiger auf Erythrozytentransfusionen angewiesen sein. Erforderliche Transfusionen können trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen. Gemäß den vorliegenden Patientencharakteristika haben 29 % bzw. 33 % der Patientinnen und Patienten der Studie BEYOND in den 24 Wochen vor Studienbeginn und ca. 40 % der Patientinnen und Patienten innerhalb der Studie eine Eisenchelatherapie erhalten.</p> <p>Aus der Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaft im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht zwar hervor, dass eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin auch bei Patientinnen und Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie ein vorrangiges Therapieziel darstellen kann, unter anderem um relevante Folgekomplikationen durch eine entstehende Eisenüberladung zu verhindern, Schlussfolgerungen hinsichtlich einer potentiellen Vermeidung längerfristiger transfusionsassoziierter</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Folgekomplikationen sind jedoch basierend auf den Daten der Studie BEYOND nicht möglich.</p> <p>Gemäß der Einschlusskriterien der Studie BEYOND durften die Patientinnen und Patienten 24 Wochen vor Randomisierung maximal 5 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten und acht Wochen vor Randomisierung keine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats erhalten haben. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ist ersichtlich, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen in den 24 Wochen vor Studienbeginn keine Transfusionen benötigten (ca. 86 %). Niemand erhielt in den 24 Wochen vor Studieneinschluss mehr als 4 Transfusionen.</p> <p>Auf Basis der geringen Anzahl von notwendigen Transfusionen zu Baseline im Rahmen der Studie BEYOND wird das vorliegende Ausmaß des gezeigten Effektes nur als eine geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens eingestuft. Die Ergebnisse der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertung werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p>In der Gesamtschau wird basierend auf den Vorteilen von Luspatercept in der Endpunktkategorie Morbidität in den Endpunkten zur patientenberichteten Symptomatik eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens festgestellt. Der G-BA kommt daher zu dem Ergebnis, dass für</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Luspatercept für die Behandlung Erwachsener mit Anämie aufgrund von nicht-transfusionsabhängiger $\beta$ -Thalassämie ein geringer Zusatznutzen gegenüber einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie vorliegt.

## 5.5 Stellungnahme der DGHO

Datum	24. Juli 2023
Stellungnahme zu	Luspatercept
Stellungnahme von	DGHO

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Luspatercept (Reblozyl®) betrifft ein neues Anwendungsgebiet. Luspatercept wurde jetzt zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie bei Beta-Thalassämie. Der G-BA hat keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zur gleichen Bewertung. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1" data-bbox="163 831 1377 1031"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subgruppe</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>gering</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table> <p>pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standard bei Pat. mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie ist eine supportive Therapie mit Symptom-abhängiger Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Dem entspricht die für dieses Verfahren festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</li> </ul>		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppe	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	beträchtlich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt	
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG															
Subgruppe	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	beträchtlich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt														

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist BEYOND, eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie zum Vergleich von Luspatercept gegenüber Placebo.</li> <li>• Luspatercept führte zur Steigerung des Hämoglobingehaltes, zur Senkung der Transfusionsfrequenz von Erythrozytenkonzentration und zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität.</li> <li>• Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Luspatercept nicht signifikant gesteigert. Das Muster der Nebenwirkungen entspricht den bisherigen Erfahrungen.</li> </ul> <p>Luspatercept ist eine Therapieoption bei Pat. mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie. Die individuelle Entscheidung zum Einsatz wird durch die klinische Symptomatik und die Transfusionshäufigkeit bestimmt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die untenstehenden Ausführungen zum Abschnitt Ausmaß des Zusatznutzens verwiesen.</p>
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Thalassämien gehören zu den Hämoglobinopathien. Sie sind eine klinisch und pathophysiologisch heterogene Gruppe meist autosomal rezessiv vererbter Erkrankungen, bei denen die Produktion des normalen Hämoglobins aufgrund einer reduzierten oder fehlenden Globinkettensynthese gestört ist. Je nach den involvierten Globingenen werden die Erkrankungen als <math>\alpha</math>- oder <math>\beta</math>-Thalassämien bezeichnet. In Deutschland und Mitteleuropa sind vor allem die <math>\beta</math>-Thalassämien von Bedeutung und klinischer Relevanz [1, 2].</p> <p>Die <math>\beta</math>-Thalassämien gehören weltweit zu den häufigsten monogenetischen hereditären Erkrankungen. Zu den Ländern mit einer hohen Prävalenz der <math>\beta</math>-Thalassämien gehören die Mittelmeerländer (v.a. Italien, Griechenland, Türkei, Albanien), die Staaten des Nahen und Mittleren Ostens (z. B. Iran, Irak, Afghanistan), des indischen Subkontinents, Südasiens und Afrikas [3]. Dort liegt die Prävalenz von Anlageträgern zwischen 5 und 30%, mit regionalen Schwankungen auch innerhalb der jeweiligen Staaten. In Mitteleuropa ist die Zahl von Pat. und Anlageträgern in den letzten Jahrzehnten durch Migration erheblich gestiegen. Das zeigt u. a. eine große retrospektive Analyse von Labordaten des Ulmer Hämoglobin-Labors, nach denen im Jahr 2010 bereits</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mehr als 400.000 Träger einer Hämoglobinopathie in Deutschland lebten [4, 5]. Zuverlässige Zahlen zur Prävalenz der behandlungsbedürftigen, <math>\beta</math>-Thalassämie liegen in Deutschland jedoch nicht vor.</p> <p>Für die praktische Medizin erfolgt nach wie vor die Klassifizierung in die drei Grundtypen <math>\beta</math>-Thalassaemia minor (Trägerstatus), <math>\beta</math>-Thalassaemia intermedia (schwere Thalassämie ohne obligate Transfusionsnotwendigkeit) und <math>\beta</math>-Thalassaemia major (schwere Thalassämie mit regelmäßiger Transfusionsnotwendigkeit). Da einige Pat. mit einer Thalassaemia intermedia im Laufe ihres Lebens aus verschiedenen Gründen doch eine regelmäßige Transfusionstherapie unterschiedlichen Ausmaßes erhalten, wird in der aktuellen Literatur häufig zwischen transfusionsabhängiger (<i>transfusion-dependent thalassemia = TDT</i>) und nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (<i>non-transfusion-dependent thalassemia = NTD</i>) unterschieden. TDT umfasst dabei sowohl die Thalassaemia major als auch die schwere Thalassaemia intermedia (mit Transfusionstherapie) [3, 6].</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Aktueller Standard bei Pat. mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie ist ein abwartendes Verhalten. Supportive Maßnahmen umfassen die Substitution von Folsäure und die Therapie einer Hämochromatose.</p> <p>Allerdings sind diese Pat. mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie nicht asymptomatisch, sondern haben sich weitgehend an die niedrigeren Hämoglobin-Werte mit den damit verbundenen Einschränkungen der Belastbarkeit gewöhnt. Bei Absinken des Hämoglobingehaltes z.B. im Rahmen von Infektionen oder während einer Schwangerschaft werden Erythrozytenkonzentrate bedarfsabhängig gegeben. Mit der chronischen schweren Anämie sowie der zugrunde liegenden gesteigerten, aber ineffektiven Erythropoese ist darüber hinaus das Risiko schwerer Folgekomplikationen gegeben. Dazu gehören u.a. Lebererkrankung, extramedulläre Hämatopoese, Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus, Osteoporose, Hypogonadismus, Thrombose, pulmonale Hypertension. Retrospektive Analysen großer Kohorten zeigen, dass Pat. mit einem durchschnittlichen Hämoglobinwert von <math>&gt; 10\text{g/dl}</math> ein deutlich geringeres Langzeitmortalitäts- und mortalitätsrisiko tragen und dass mit jedem Hb-Anstieg um <math>1,5\text{ g/dl}</math> die Zahl von Komplikationen um eine sinkt [7, 8].</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Luspatercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das selektiv an Liganden der Transforming Growth Factor beta - (TGF beta)-Superfamilie bindet und dadurch den SMAD2-SMAD3-Signalübertragungsweg hemmt. Diese Hemmung fördert die Differenzierung erythroider Vorläuferzellen und steigert den Hämoglobingehalt im peripheren Blut. Luspatercept wird subkutan in 3-wöchigem Abstand verabreicht. Es ist bereits für die Behandlung der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie zugelassen [9].</p> <p>Die Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Luspatercept bei der nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Luspatercept bei nicht-transabhängiger Beta-Thalassämie</b></p> <table border="1" data-bbox="165 767 1375 975"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patientengruppe</th> <th>Kontroll e</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>Hb-Anstieg<sup>2</sup></th> <th>EK Transfusions- freiheit<sup>3</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Taher, 2023 [10]</td> <td>Beta-Thalassämie nicht-transfusionsabhängig</td> <td>Placebo</td> <td>Luspatercept</td> <td>145</td> <td>0 vs 77<sup>4</sup> p &lt; 0,0001</td> <td>75,5 vs 93,8<sup>5</sup> p = 0,121</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N – Anzahl Pat.; <sup>2</sup> Hb-Anstieg – kontinuierlicher Hb-Anstieg um <math>\geq 1,0</math> g/dL über 12 Wochen; <sup>3</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;</p> <p>Aufgrund der Daten aus der BEYOND-Studie wurde Luspatercept von der EMA im März 2023 zugelassen.</p>	Erstautor / Jahr	Patientengruppe	Kontroll e	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Hb-Anstieg <sup>2</sup>	EK Transfusions- freiheit <sup>3</sup>	Taher, 2023 [10]	Beta-Thalassämie nicht-transfusionsabhängig	Placebo	Luspatercept	145	0 vs 77 <sup>4</sup> p < 0,0001	75,5 vs 93,8 <sup>5</sup> p = 0,121	
Erstautor / Jahr	Patientengruppe	Kontroll e	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Hb-Anstieg <sup>2</sup>	EK Transfusions- freiheit <sup>3</sup>									
Taher, 2023 [10]	Beta-Thalassämie nicht-transfusionsabhängig	Placebo	Luspatercept	145	0 vs 77 <sup>4</sup> p < 0,0001	75,5 vs 93,8 <sup>5</sup> p = 0,121									

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Luspatercept</b></p> <p><b>4. 1. Studien</b></p> <p>Basis der frühen Nutzenbewertung ist BEYOND, eine multizentrische, internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie. Die Gesamtstudie umfasste 145 Pat. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Verum-Arms. Die Verteilung krankheitsrelevanter Parameter in den beiden Studienarmen ist weitgehend ausgeglichen. Die Rate splenektomierter Pat. war mit 53,1% im Placebo-Arm vs 35,4% im Kontrollarm deutlich unterschiedlich. Eine dadurch bedingte Verzerrung der Ergebnisse zugunsten von Luspatercept ist aus unserer Sicht nicht wahrscheinlich.</p> <p>Die Datenbank wurde am 14. Februar 2023 geschlossen. Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].</p>	
	<p><b>4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie / Subgruppen</b></p> <p>Der G-BA hat keine Subgruppe gebildet. Die ZVT mit bedarfsabhängiger Substitution von Erythrozytenkonzentraten entspricht den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3.                    Patienten-relevante Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1.                Hämoglobingehalt</b></p> <p>Primärer Endpunkt von BEYOND war die Anhebung des Hämoglobingehaltes, definiert als Anstieg um <math>\geq 1</math> g/dL über 12 Wochen im Zeitraum von Woche 13-24 nach Therapiebeginn. Dieser Endpunkt wurde bei 77% der Pat. unter Luspatercept erreicht, bei keinem Patienten im Placebo-Arm.</p>	
	<p><b>4. 3. 2.                Transfusion von Erythrozytenkonzentraten</b></p> <p>Transfusionsfreiheit war einer der sekundären Endpunkte von BEYOND. Erfasst wurde Transfusionsfreiheit zu verschiedenen Zeitpunkten und die Zeit bis zur ersten Transfusion. In allen Parametern fand sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Luspatercept.</p>	
	<p><b>4. 3. 3.                Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden mittels der Fragebögen SF-36v2, FACIT-F, NTDT-PRO, PGI-S und PGI-C erhoben. Hier zeigten sich zu Woche 48 beim FACIT-F Gesamtscore und sowohl beim somatischen als auch beim psychischen Summscore von SF-36v2 keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Auch in der Hauptanalyse des krankheitsspezifischen Fragebogen NTDT-PRO waren die Ergebnisse in der Zeit bis zur ersten bewertungsrelevanten Verbesserung und Verschlechterung nicht unterschiedlich zwischen den beiden Studienarmen.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Signifikante Unterschiede fanden sich in NTDT-PRO zu Woche 24 bei den Parametern Müdigkeit/Schwäche und Kurzatmigkeit. Auch in PGI-S und PGI-C zeigte sich bei der Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik ein Unterschied zugunsten von Luspatercept.</p>	
	<p><b>4. 3. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate unerwünschter Ereignisse im Grad 3/4 lag im Luspatercept-etwas höher als im Placebo-Arm mit <b>28,1 vs 24,5%</b>. Häufigste Nebenwirkungen aller Schweregrade, die im Luspatercept-häufiger als im Placebo-Arm auftraten, waren Knochenschmerzen (35%), Kopfschmerzen (30%) und Gelenkschmerzen (29%). Thromboembolische Ereignisse traten nicht vermehrt auf.</p>	
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht ist ausführlich. Bei den unerwünschten Ereignissen wird ein Fokus auf Unterschiede zwischen splenektomierten und nicht-splenektomierten Pat. gelegt. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5. Kombinationstherapie</b></p> <p>Luspatercept wird nicht regelhaft in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt.</p>	<p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p>
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Bei Pat. mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie führte Luspatercept in der BELIEVE-Studie zur signifikanten Senkung der Transfusionshäufigkeit [7]. Jetzt wurde die Wirksamkeit von Luspatercept bei nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie untersucht. Die Studie umfasst 145 Pat. mit einer 2:1 Randomisierung. Die Therapie mit Luspatercept führte zur Steigerung des Hb-Gehaltes, zur Senkung der Transfusionsfrequenz und zur Verbesserung einer Parameter der Lebensqualität. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zur Einordnung von Luspatercept zu diskutieren:</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Für die Abwägung von Nutzen und Schaden beim individuellen Pat. sind die untersuchten Veränderungen von Parametern der Lebensqualität entscheidend.</p> <p>Sowohl für die Pat. als auch für das Gesundheitssystem ist die Reduktion der Transfusionsfrequenz von Erythrozytenkonzentraten relevant.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertung zur Vermeidung von Transfusionen zu Woche 24 und Woche 48 vor. Im Rahmen der Studie BEYOND sollten Transfusionen</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Endpunkt Hb-Anstieg ist gut messbar und für Pat. mit Beta-Thalassämie relevant. Aus Sicht von IQWiG und G-BA ist der Hb-Gehalt „nur“ ein Laborparameter, dessen Änderung nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. Wir möchten diesbzüglich dennoch noch einmal auf den oben genannten (s. Abs. 3.) Zusammenhang von Hb-Gehalt und Morbidität sowie Mortalität hinweisen, auch wenn dieser leider nur in retrospektiven Studien ermittelt wurde.</p>	<p>auch bei Patientinnen und Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, bis Woche 48 dokumentiert werden.</p> <p>Die Auswertung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier berücksichtigt nur Erythrozytentransfusionen, die bis 20 Tage nach Therapieabbruch durchgeführt wurden. Diese Auswertung wird als nicht geeignet bewertet, da somit Patientinnen und Patienten, die vor Woche 48 die Therapie abgebrochen haben, nicht berücksichtigt werden. Zudem wurden Patientinnen und Patienten, die innerhalb der 20 Tage nach Therapieabbruch keine Transfusion erhalten haben, nicht in die Analyse einbezogen und als „missing“ gewertet.</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer eine Auswertung zu dem Endpunkt Transfusionsvermeidung nach,</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>welche die vollständige Beobachtungsdauer auch nach Behandlungsabbruch einbezieht.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet der nicht-transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie sind die Patientinnen und Patienten nicht auf eine regelmäßige Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten angewiesen, sondern erhalten unregelmäßige bzw. gelegentliche Erythrozytentransfusionen, beispielsweise im Zusammenhang mit Infektionen, chirurgischen Eingriffen oder Anämie-bedingten Symptomen. Es besteht somit im Gegensatz zu Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie keine chronische Transfusionsbedürftigkeit. Stattdessen wechseln sich Zeitperioden mit höherem und niedrigerem Transfusionsbedarf ab. Vor dem Hintergrund einer vergleichsweise geringeren Transfusionslast im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Endpunkt (vollständige)</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Transfusionsvermeidung nicht per se als patientenrelevant angesehen.</p> <p>Allerdings können auch Patientinnen und Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie aufgrund der gesteigerten intestinalen Eisenresorption im Krankheitsverlauf eine therapiepflichtige sekundäre Hämochromatose entwickeln sowie durch eine sich erschwerende Anämie häufiger auf Erythrozytentransfusionen angewiesen sein. Erforderliche Transfusionen können trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen. Gemäß den vorliegenden Patientencharakteristika haben 29 % bzw. 33 % der Patientinnen und Patienten der Studie BEYOND in den 24 Wochen vor Studienbeginn und ca. 40 % der Patientinnen und Patienten innerhalb der Studie eine Eisenchelattherapie erhalten.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Aus der Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaft im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht zwar hervor, dass eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin auch bei Patientinnen und Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie ein vorrangiges Therapieziel darstellen kann, unter anderem um relevante Folgekomplikationen durch eine entstehende Eisenüberladung zu verhindern, Schlussfolgerungen hinsichtlich einer potentiellen Vermeidung längerfristiger transfusionsassoziierter Folgekomplikationen sind jedoch basierend auf den Daten der Studie BEYOND nicht möglich.</p> <p>Gemäß der Einschlusskriterien der Studie BEYOND durften die Patientinnen und Patienten 24 Wochen vor Randomisierung maximal 5</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Erythrozytenkonzentrat-Einheiten und acht Wochen vor Randomisierung keine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats erhalten haben. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ist ersichtlich, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen in den 24 Wochen vor Studienbeginn keine Transfusionen benötigten (ca. 86 %). Niemand erhielt in den 24 Wochen vor Studieneinschluss mehr als 4 Transfusionen.</p> <p>Auf Basis der geringen Anzahl von notwendigen Transfusionen zu Baseline im Rahmen der Studie BEYOND wird das vorliegende Ausmaß des gezeigten Effektes nur als eine geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens eingestuft. Die Ergebnisse der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertung werden nur ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Splenektomie</u></p> <p>Splenektomierte Pat. zeigten ein ebenso gutes Ansprechen auf Luspatercept wie nicht-splenektomierte Pat., allerdings zeigte sich bei der Analyse der unerwünschten Ereignissen ein geringerer Schaden bei splenektomierten Pat. Die Rate von Pat. nach Splenektomie war in BEYOND ungleich zwischen den beiden Armen verteilt mit einer Rate von &gt;50% im Placebo-Arm. Wie bereits unter 4.1. ausgeführt, ist eine dadurch bedingte Verzerrung der Ergebnisse aus unserer Sicht nicht wahrscheinlich.. Hervorzuheben ist, dass die Rate splenektomierter Pat. mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie in Deutschland wahrscheinlich deutlich niedriger als bei den Studienteilnehmern ist. Exakte Zahlen fehlen, jedoch vermutlich liegt der Anteil bei max. 20%.</p>	<p>Bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „vorhergehende Splenektomie“ vor. Bei Patientinnen und Patienten mit einer vorhergehenden Splenektomie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Luspatercept (HR = 0,08 [0,02;0,37]; &lt; 0,001). Für Patientinnen und Patienten ohne vorhergehende Splenektomie liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (HR = 1,18 [0,25;5,62]; 0,832).</p> <p>Diese Effektmodifikation zeigt sich nicht bei weiteren Endpunkten der Studie BEYOND. Gemäß den Ausführungen der medizinischen Fachgesellschaft im Rahmen der mündlichen Anhörung kann für die vorliegende Effektmodifikation keine klare medizinische Rationale abgeleitet werden. Insgesamt wird die Aussagekraft des Subgruppenergebnisses als nicht</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Muster und Anzahl unerwünschter Ereignisse entspricht den bisherigen Erfahrungen mit Luspatercept. Die Schmerzen erfordern insbesondere zu Therapiebeginn ein abgestuftes Management, in der Regel nach dem WHO-Stufenschema.</p> <p>Weiterhin hervorzuheben ist, dass Pat. zu Beginn und während der Behandlung auf Symptome und Anzeichen von Herden extramedullärer Blutung (EMH) oder auf durch EMH-Herde bedingte Komplikationen überwacht werden sollten, da es während der Behandlung zu einer Verschlimmerung dieser Herde und zu weiteren Komplikationen kommen kann [11].</p>	<p>ausreichend erachtet, um darauf basierend in der Gesamtschau getrennte Aussagen zum Zusatznutzen von Luspatercept abzuleiten.</p> <p>Für den Endpunkt schwerwiegende UE zeigt sich ein Vorteil von Luspatercept, getragen durch die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit vorhergehender Splenektomie.</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein Vorteil von Luspatercept beim Endpunkt SUE, getragen durch die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit vorhergehender Splenektomie. Im Detail liegt für das spezifische UE Knochenschmerzen ein Nachteil von Luspatercept vor.</p> <p>Basierend auf den Vorteilen von Luspatercept in der Endpunktkategorie Morbidität in den Endpunkten</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zur patientenberichteten Symptomatik wird eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens festgestellt. Der G-BA kommt daher zu dem Ergebnis, dass für Luspatercept für die Behandlung Erwachsener mit Anämie aufgrund von nicht-transfusionsabhängiger $\beta$ -Thalassämie ein geringer Zusatznutzen gegenüber einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie vorliegt.

## Literaturverzeichnis

1. Cario H et al.: Beta Thalassämie, Onkopedia Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Mai 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@guideline/html/index.html>
2. AWMF S1-Leitlinie: Thalassämien. AWMF online. Januar 2023; <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/025-017>
3. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. Lancet 399: 2310-2324, 2022. DOI: [10.1016/s0140-6736\(22\)00536-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00536-0)
4. Cario H. Diagnostik und Therapie der alpha- und beta-Thalassämien. Dtsch Med Wochenschr. 147(19):1250-8, 2022. DOI: [10.1055/a-1767-8379](https://doi.org/10.1055/a-1767-8379)
5. Kohne E, Kleihauer E: Hämoglobinopathien - eine Langzeitstudie über vier Jahrzehnte. Dtsch Arztebl Int 107:65-71, 2010. DOI:[10.3238/arztebl.2010.0065](https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0065)
6. Farmakis D, Porter J, Taher A, et al. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. Hemasphere 6(8):e732, 2022. DOI: [10.1097/HS9.0000000000000732](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000732).
7. Musallam KM, Vitrano A, Meloni A et al. Risk of mortality from anemia and iron overload in nontransfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. Am J Hematol 97: E78-e80, 2022. DOI:10.1002/ajh.26428 Cario H et al.: Beta Thalassämie, Onkopedia Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Mai 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@guideline/html/index.html>
8. AWMF S1-Leitlinie: Thalassämien. AWMF online. Januar 2023; <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/025-017>
9. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. Lancet 399: 2310-2324, 2022. DOI: [10.1016/s0140-6736\(22\)00536-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00536-0)
10. Cario H. Diagnostik und Therapie der alpha- und beta-Thalassämien. Dtsch Med Wochenschr. 147(19):1250-8, 2022. DOI: [10.1055/a-1767-8379](https://doi.org/10.1055/a-1767-8379)
11. Kohne E, Kleihauer E: Hämoglobinopathien - eine Langzeitstudie über vier Jahrzehnte. Dtsch Arztebl Int 107:65-71, 2010. DOI:[10.3238/arztebl.2010.0065](https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0065)
12. Farmakis D, Porter J, Taher A, et al. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. Hemasphere 6(8):e732, 2022. DOI: [10.1097/HS9.0000000000000732](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000732).
13. Musallam KM, Vitrano A, Meloni A et al. Risk of mortality from anemia and iron overload in nontransfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. Am J Hematol 97: E78-e80, 2022. DOI:10.1002/ajh.26428
14. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Variations in hemoglobin level and morbidity burden in non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. Annals of hematology 100: 1903-1905, 2021. DOI: 10.1007/s00277-021-04456-5
15. [Cappellini MD, Viprasakit V, Taher AT et al.](#): A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. N Engl J Med 382:1219-1231, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1910182](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910182)
16. Taher AT, Cappellini MD, Kattamis A et al.: Luspatercept for the treatment of anaemia in non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassaemia (BEYOND): a phase 2, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet Haematol 9:e733-e744, 2022. DOI: [10.1016/S2352-3026\(22\)00208-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00208-3)

17. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_de.pdf)
- 18.
19. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Variations in hemoglobin level and morbidity burden in non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. *Annals of hematology* 100: 1903-1905, 2021. DOI: 10.1007/s00277-021-04456-5
20. [Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT et al.:](#) A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. *N Engl J Med* 382:1219-1231, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1910182](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910182)
21. Taher AT, Cappellini MD, Kattamis A et al.: Luspatercept for the treatment of anaemia in non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassaemia (BEYOND): a phase 2, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet Haematol* 9:e733-e744, 2022. DOI: [10.1016/S2352-3026\(22\)00208-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00208-3)
22. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_de.pdf)

- alles kopieren -

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Luspatercept**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. August 2023  
von 13:44 Uhr bis 14:29Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)**:

Frau Dr. Uhl

Frau Land

Frau Bazarganipour

Herr Ellis

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Cario

Herr PD Dr. Alashkar

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Chiesi GmbH**:

Frau Dr. Weselmann

Frau Dr. Mandler

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH**:

Herr Dr. Lüdtke

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:44 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zu einer weiteren Anhörung, zu Luspatercept, Anämie, die mit nichttransfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist. Wir sprechen hier über ein neues Anwendungsgebiet. Wir haben als Basis die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Juni dieses Jahres. Zu der haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer, Bristol-Mayers Squibb GmbH & Co. KG, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und als weitere pharmazeutische Unternehmen Chiesi GmbH und Novo Nordisk Pharma GmbH.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, damit das im Wortprotokoll dokumentiert ist. Für den pharmazeutischen Unternehmer, für BMS, sind Frau Dr. Uhl, Frau Land, Frau Bazarganipour und Herr Ellis zugeschaltet, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, Herr Professor Dr. Cario und Herr Dr. Alashkar, für den vfa Herr Bussilliat, für Chiesi Frau Dr. Weselmann und Frau Dr. Mendler sowie für Novo Herr Dr. Lüdtke. Haben wir noch jemanden, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Zunächst würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht einzuführen. Anschließend würden wir in unsere Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für Bristol-Myers Squibb? – Bitte schön, Frau Land, Sie haben das Wort.

**Frau Land (BMS):** Danke schön. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium! Sehr geehrte Anwesende! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit, hier noch einmal auf die aus unserer Sicht wichtigen Aspekte einzugehen. Mein Name ist Lena Land. Ich leite bei Bristol-Myers Squibb interimistisch den Bereich Market Access Hämatologie. Ich stelle kurz meine Kolleginnen und meinen Kollegen vor, die mich heute begleiten. Frau Bazarganipour ist für die Fragestellung rund um das Dossier und zur Versorgung verantwortlich. Herr Ellis wird Fragen zu Statistik und Methodik beantworten. Frau Dr. Uhl steht für Fragen zu medizinischen Aspekten zur Verfügung.

Einleitend möchte ich zunächst etwas zur Erkrankung der nichttransfusionsabhängigen Beta-Thalassämie, kurz NTDT, sagen. Es handelt sich um eine erblich bedingte Erkrankung. In der Regel sind junge Patientinnen und Patienten betroffen. Aufgrund des Mangels an Hämoglobin, kurz: Hb, und funktionsfähigen Erythrozyten leiden diese ein Leben lang an einer Anämie, dem Kernmerkmal der Erkrankung. Vor der Zulassung von Luspatercept standen ausschließlich supportive Therapien in Form einer unregelmäßigen Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten, gegebenenfalls in Kombination mit Eisenchelatoren, zur Verfügung. Luspatercept verbessert die therapeutische Situation der Patientinnen und Patienten bedeutend, was sich ganz klar in den Ergebnissen der Zulassungsstudie BEYOND widerspiegelt. Das IQWiG hat auf dieser Basis in seiner Nutzenbewertung einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Wir sehen hingegen einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Dies führt mich zu einem entscheidenden Punkt, der Schwere der Symptomatik und dem Erreichen einer spürbaren Verbesserung durch Luspatercept. Die Patientinnen und Patienten leben teils über Jahre hinweg mit zu niedrigen Hb-Werten und der damit verbundenen direkt spürbaren Anämie. Die Symptome dieser chronischen Anämie sind vielfältig und durchaus schwerwiegend. Neben Symptomen wie Fatigue – die Patientinnen und Patienten fühlen sich dauerhaft müde und wenig belastbar – sind teils irreversible langfristige Komplikationen wie multiple Organschäden zu beobachten. Diese Symptome sind für die Patientinnen und Patienten mit starken Einschränkungen im Alltag verbunden und haben somit einen relevanten Einfluss auf die Morbidität und die Lebensqualität. Aus unserer Sicht ist die Symptomatik der NTDT aufgrund der chronischen Anämie deshalb als schwer bzw.

schwerwiegend einzuordnen. Diese schwere Symptomatik kann durch Luspatercept reduziert werden.

Die wichtigsten Ergebnisse hierzu möchte ich kurz hervorheben. Über alle Fragebögen hinweg sehen wir deutliche und signifikante Vorteile in der patientenberichteten Symptomatik. Erstens hatten die Patientinnen und Patienten unter Luspatercept im Vergleich zur zVT eine mehr als siebenmal höhere Chance auf eine starke oder sehr starke Symptomverbesserung gemäß PGIC. Zweitens zeigte sich eine mehr als dreimal so hohe Chance auf eine Verbesserung bei der Symptomschwere gemäß PGIS. Drittens sehen wir einen signifikanten Vorteil für Luspatercept in beiden Domänen, Müdigkeit/Schwäche und Kurzatmigkeit, gemäß den krankheitsspezifischen NTDT-PRO-Fragebögen. Diese Vorteile in der Symptomatik werden durch die positiven Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse zur patientenberichteten Lebensqualität ergänzt, die wir als unterstützende Evidenz weiterhin als relevant betrachten. Hier sehen wir Vorteile bei der Verbesserung der Lebensqualität gemäß SF-36 und FACIT-F.

Neben dieser deutlich spürbaren Reduktion der anämieassoziierten Symptomatik und Lebensqualität führt die Therapie mit Luspatercept zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für Transfusionen. Im Rahmen der Stellungnahme haben wir aktualisierte Analysen unter Berücksichtigung von Transfusionen nach Therapieabbruch eingereicht. Diese Analysen zeigen weiterhin konsistent mit unseren Analysen im Dossier einen statistisch signifikanten Vorteil mit einer Reduktion des Risikos für Transfusionen um 75 Prozent. Zudem blieb ein signifikant höherer Anteil der Patientinnen und Patienten unter Luspatercept über 48 Wochen vollständig transfusionsfrei. Darüber hinaus sehen wir eine deutliche Steigerung und eine langfristige Stabilisierung der Hb-Werte und somit eine anhaltende Linderung der Anämie unter Luspatercept. Wir sind überzeugt, dass die Therapie mit Luspatercept Patientinnen und Patienten mit einer nichttransfusionsabhängigen Beta-Thalassämie eine bisher nicht erreichte, spürbare Linderung ihrer Erkrankung ermöglicht. Für die Patientinnen und Patienten wird dies in einer langfristigen Transfusionsfreiheit, einer deutlichen Verbesserung ihrer Lebensqualität und insbesondere in einer deutlichen und signifikanten Reduktion ihrer schwerwiegenden anämieassoziierten Symptomatik spürbar. Aus unserer Sicht liegt damit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet der nichttransfusionsabhängigen Beta-Thalassämie vor.

Vielen Dank, dass wir noch einmal die Möglichkeit bekommen haben, unsere Sichtweise darzulegen und auf den Stellenwert und Zusatznutzen von Luspatercept einzugehen. Wir freuen uns nun auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Land, für diese Einführung, herzlichen Dank auch, dass Sie kurz auf die nachgereichten Unterlagen zum Endpunkt „Vermeidung von Transfusionen“ eingegangen sind. Das war ein Punkt, der in der Nutzenbewertung eine große Rolle spielt. – Meine Frage richtet sich an die Kliniker. Wie schätzen Sie die Relevanz und Aussagekraft des Endpunktes „Vermeidung von Transfusionen“ ein? Das IQWiG hat methodische Bedenken geltend gemacht. Ein zweiter Punkt wäre mir auch ganz wichtig. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass die Knochenschmerzen als unerwünschtes Ereignis in der Studie den bisherigen Erfahrungen mit dem Wirkstoff entsprechen und insbesondere zu Therapiebeginn ein abgestuftes Management erforderlich sei, in der Regel nach dem WHO-Stufenschema. Vielleicht könnten Sie uns dazu ein paar Präzisierungen geben, damit wir uns ein aussagekräftigeres Bild machen können. – Herr Wörmann, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich würde mit einer kleinen Einführung anfangen, auch als Ergänzung zu dem, was eben in der Einleitung gesagt wurde. Das vielleicht Allerwichtigste für uns: Wir reden über eine Erkrankung mit deutlich zunehmender Inzidenz und vor allem mit deutlich zunehmender Prävalenz. Vor 20 Jahren war das eher eine Rarität. Es gab in Ulm ein großes Zentrum, das mit hoher Leidenschaft aufgebaut wurde. Inzwischen haben Kliniken, auch die Charité, eigene Sprechstunden für Thalassämie-Patientinnen und -Patienten

eingrichtet, weil es eine so große Gruppe geworden ist. Auch wieder in Ergänzung zu der Einführung von eben: Es sind junge Patienten. Aber das ist nicht das, worauf wir schauen. Wir erwarten, dass diese Patientinnen und Patienten eine relativ gute und normale Lebenserwartung haben. Das heißt, die Prävalenz steigt, weil diese Patienten lange leben und damit das Alter dieser Patienten deutlich steigen wird. Wir bearbeiten die Konzepte und auch die Therapiestellungnahmen gemeinsam, pädiatrisch und mit den Erwachsenen. Daher haben wir aus der Pädiatrie Professor Cario und aus der Erwachsenenmedizin Herrn Privatdozent Alashkar eingeladen.

Die Vermeidung von Transfusionen ist ein riesiges Thema, ein großes Thema für uns, einmal wegen der Ressourceneinsparung. Erythrozytenkonzentrate einzusparen, hat an sich schon einen hohen Wert. Über die methodischen Aspekte muss man vielleicht kurz diskutieren. Insbesondere bei Stresssituationen im weitesten Sinne steigt der Transfusionsbedarf bei diesen Patienten, auch wenn sie nicht regelhaft transfusionsbedürftig sind. Das betrifft zum Beispiel jüngere Frauen, wenn sie eine Schwangerschaft planen, schwanger werden, postpartal. Das ist ein großes Thema.

Die Lebensqualität können wir gleich noch diskutieren. Es war in unseren Vordiskussionen eines der ganz großen Themen, dass wir merken, viele dieser Patientinnen und Patienten sind deutlich eingeschränkt, vor allem durch die Fatigue-Symptomatik. Das schränkt die Integration in ein normales Arbeitsverhältnis ein. – Das war meine Einführung. Jetzt dürfen die beiden Kollegen die konkreten Fragen quantifizieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Fangen wir mit den Erwachsenen an, Herr Privatdozent Dr. Alashkar.

**Herr Dr. Alashkar (DGHO):** Wie Herr Professor Wörmann schon gesagt hat, handelt es sich bei den Erkrankungen bzw. bei dem Thalassämiesyndrom in Deutschland um eine seltene Erkrankung. Wir sehen nichtsdestotrotz eine zunehmende Inzidenz und auch Prävalenz, auch bei uns in Essen. Wir haben eine eigene Sprechstunde für erwachsene Patienten etabliert, mit zunehmend steigender Fallzahl. Patienten, die sich bei uns im Zentrum vorstellen, leiden teilweise an erheblichen Komorbiditäten. Wir sprechen über die NTDT, also Patienten mit nichttransfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, aber auch über die TDT-Patienten, wofür Luspatercept zugelassen ist. Bei den NTDT-Patienten – ich glaube, da wird mir Professor Cario zustimmen – funktioniert das Management aktuell in Deutschland mehr schlecht als recht, wenn Patienten nicht an gewissen Zentren behandelt werden.

Wir sehen dementsprechend Patienten mit teilweise extremen Komorbiditäten, die sich in unserer Ambulanz vorstellen. Hier hätte man sich schon früher ein Medikament gewünscht, um praktisch potenzielle Transfusionen zu vermeiden. Denn gewisse Vorstudien haben Daten zum Ausgangshämoglobinwert geliefert. Es gibt eine sehr schöne Arbeit von Herrn Musallam. Er hat gezeigt, dass bei einem Hämoglobinwert von unter 10 g/dl das Risiko für erkrankungsassoziierte Komorbiditäten bei den Patienten ansteigt. Das heißt, Patienten mit einer nichttransfusionsabhängigen Beta-Thalassämie weisen tendenziell mehr Komorbiditäten auf als Patienten mit einer primär transfusionsabhängigen Thalassämie. Das heißt, das Risiko für das Auftreten von extramedullären hämatopoetischen Herden ist teilweise mit einer Prävalenz von knapp 20 Prozent vergesellschaftet. Das sind – für die Kollegen, die vielleicht keine Erfahrung in der Betreuung von solchen Patienten haben – aggressive Tumore, die es zu vermeiden gilt. Die Patienten haben ein vierfach erhöhtes thromboembolisches Risiko. Aufgrund der ineffektiven körpereigenen Erythropoese neigen diese Patienten – das sieht man weniger in der Klinik, aber dann, wenn man entsprechende Untersuchungen durchführt – zu einer körpereigenen vermehrten Eisenresorption.

Das heißt, uns als behandelnde Kliniker gerade in der Erwachsenenmedizin bleibt oftmals nur die Option einer entsprechenden Transfusion, wenn gewisse Kriterien vorliegen, wo man den Transfusionsbedarf feststellen muss – Herr Professor Wörmann hat das schon ausgeführt –,

gerade im Bereich von Stresssituationen. Infektion ist eine erhebliche Problematik. Wenn die Patienten eine Infektion haben, ist die hämolytische Aktivität bei den Erkrankten teilweise deutlich erhöht. Ab hier hämolysieren die Patienten herunter und benötigen teilweise Erythrozytenkonzentrate. Die Schwangerschaft würde ich jetzt auslassen, weil eine Therapie mit Luspatercept im Bereich einer Schwangerschaft durch Fachinformation nicht per se möglich ist. Wir haben bis dato nur die Option von Transfusionen. Es ist wünschenswert, ein neues Präparat in der Behandlung begrüßen zu können. Wir machen gerade unsere ersten Erfahrungen bei Patienten mit nichttransfusionsabhängigen Beta-Thalassämien mit dem Einsatz von Luspatercept.

Da würde ich gerne auf die von Ihnen geäußerten Anmerkungen bezüglich der Knochenschmerzen im klinischen Alltag genauer eingehen wollen. Knapp 50 Prozent dieser Patienten haben teilweise Knochenschmerzen. Andere Patienten, nach Applikation von Luspatercept, seien es sowohl Patienten mit NTDT als auch TDT-Patienten, weisen die von Ihnen berichteten Knochenschmerzen überhaupt nicht auf. Wenn Knochenschmerzen auftreten, ist es meistens eine transiente Phase, eine Phase von ein bis zwei Monaten, was meiner Meinung nach mit einem entsprechenden energetischen Management gemäß WHO gut händelbar ist. Wir in Essen haben deutschlandweit die meisten Patienten für die TDTs behandelt. Da sehen wir solche Knochenschmerzen. Das heißt, da sind Erfahrungen da. Man kann Patienten entsprechende Empfehlungen aussprechen, was möglich ist.

Eine andere Option, was primär im Ausland für die erwachsenen Patienten durchgeführt wird, um einen Transfusionsbedarf zu vermeiden, ist eine Splenektomie. Das ist mittlerweile aufgrund des Risikos des Auftretens einer pulmonalen arteriellen Hypertonie obsolet, teilweise gibt es sekundär ein erhöhtes thromboembolisches Risiko. Da gehen wir eigentlich eher zurück, das ist nicht mehr indiziert. Andere Alternativen wären Optionen mit Hydroxycarbamid. Da gibt es bis dato keine entsprechenden Therapiestudien bzw. nur einzelne Daten, wo über eine HbF-Induktion ein Transfusionsbedarf potenziell vermieden werden kann.

In der Realität heißt das zusammengefasst, Patienten leiden unter entsprechender Symptomatik. Das muss man sich so vorstellen, dass Patienten bei einem Acht-Stunden-Arbeitstag nach vier bis fünf Stunden extrem ermüdet, erschöpft sind. Wenn man mit einem Hb-Wert von knapp 8 g/dl sein ganzes Leben unterwegs ist und wir hier eine Substanz haben, die den Hämoglobinwert durch eine bessere Auswahl der Erythropoese steigert, steigt die Lebensqualität. Das sehen wir bei unseren Patienten, auch bei älteren Patienten. Wir betreuen auch Patienten, die um die 50 Jahre alt sind. Auch diese Patienten berichten unter Therapie mit Luspatercept einen deutlichen Zugewinn an Lebensqualität.

Gehen wir zurück auf die Vermeidung von Transfusionen. Pro Erythrozytentransfusion werden den Patienten knapp 200 mg Eisen zugeführt. Wenn ich ein Präparat habe, das den Transfusionsbedarf potenziell senkt bzw. ihn nicht mehr für nötig befinden lässt, führe ich dem Patienten sekundär weniger Eisen zu. Hiermit assoziierte Komorbiditäten wie eine kardiale Siderose oder eine hepatische Eisenüberladung kann ich hierunter potenziell vermeiden. Dementsprechend ist meiner Meinung nach, was den klinischen Nutzen von Luspatercept bei NTDT-Patienten angeht, ein erheblicher Zugewinn in der Versorgungsstruktur zu verzeichnen. Dementsprechend verbringen Patienten weniger Zeit in der Ambulanz. Denn pro Erythrozytenkonzentrat benötigt die Laufrate knapp 45 Minuten. Die benötigt ein Patient pro Transfusionskonserven. Eine Applikation mittels einer Spritze ist innerhalb von fünf Minuten erledigt. Sie haben erheblich Zeit gespart, die die Patientinnen und Patienten sonst in einer hämatologisch-onkologischen Fachbetreuung verbringen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Alashkar. – Herr Professor Cario.

**Herr Prof. Dr. Cario (DGHO):** Ich bin nicht nur als Pädiater hier, der ich natürlich bin, sondern weil ich mich seit sehr vielen Jahren, eigentlich fast mein Berufsleben lang, mit Thalassämien beschäftige und deswegen auch bei anderen Gelegenheiten hier schon dabei war und die

Leitlinien sowohl für die Pädiatrische Gesellschaft als auch für die DGHO federführend schreiben darf. Ich überblicke die Landschaft in Deutschland über die letzten fast drei Jahrzehnte im Bereich der Thalassämien. Ein wichtiger Punkt ist die Langzeitperspektive dieser Patienten, die mit einer zunehmenden Schwere der Erkrankung verbunden ist und deswegen auch mit zunehmenden Folgeerkrankungen. Herr Alashkar sprach schon von der ineffektiven Erythropoese. Auch was die Transfusionen betrifft, geht es nicht nur vordergründig darum, einmal in einer Infektionssituation eine Transfusion zu vermeiden. Die Patienten sind im Laufe ihres Lebens durch eine sich erschwerende Anämie zunehmend belastet, die zum Beispiel auch mit dem Milzwachstum verbunden ist und dem Erfordernis, immer häufiger solche Transfusionen zu benötigen. Dann kommt das zustande, was Herr Alashkar schon schilderte, eine Basiseisenüberladung, die aufgrund der ineffektiven Erythropoese entsteht – viel produzieren, aber nichts kommt beim Patienten heraus –, der Hb-Wert steigt dadurch nicht, gleichzeitig wird sehr viel Eisen aufgenommen. Diese Basiseisenüberladung wird durch jede Transfusion verstärkt. Herr Alashkar hat es sehr schön gesagt: Dies 100-fache Tagesdosis bekommt man mit einer Transfusion zugeführt. Das ist auf lange Sicht ein erhebliches Problem. Da Transfusionen zu vermeiden, ist ein ganz wichtiger Punkt.

Die Frage der Langzeiteffektivität und der Vermeidung von Transfusionen ist eine der Gründe, warum man in der Vergangenheit viel Splenektomie gemacht hat, mit den Folgekomplikationen, die Herr Alashkar schilderte. Das gilt es zu vermeiden. Wir haben in der Studie einen sehr hohen Anteil von splenektomierten Patienten in beiden Gruppen gehabt, was zeigt, dass Patienten, die dieses Alter erreicht haben, irgendwann diesen Schritt gegangen sind, weil es keine Alternative zur Milzentfernung und gegebenenfalls Transfusion gab. Der Preis, die Splenektomie zu vermeiden, war Dauertransfusion. Mit Splenektomie hat man Folgeprobleme wie pulmonale Hypertension und Thrombosen. Da frühzeitig reinzugehen und zu vermeiden, dass man überhaupt an diesen Punkt kommt, diese komplikationsbehaftete Splenektomie machen zu müssen, ist für mich ein ganz wichtiger Punkt. Man hat einen medikamentösen Ansatz zur Behandlung dieser Erkrankung. Ich hätte den gerne schon bei den Kindern, aber da sind wir noch nicht, weil die Studien zunächst nur für die erwachsenen Patienten da sind. Kinderstudien sind derzeit in der Durchführung, primär bei den transfusionsabhängigen Patienten, die wir vor zwei, drei Jahren besprochen haben.

Hier war der Schlüssel Anämie, für die gegenwärtige Situation Lebensqualität zu verbessern für die Patienten, vor allen Dingen aber Langzeitprobleme zu vermeiden auf der Basis, diese Krankheit früh zu kontrollieren und einzustellen. Als ich vor etwa fünf, sechs Jahren das erste Mal von diesem Medikament hörte, habe ich gesagt: Das ist endlich ein Medikament für die Thalassaemia Intermedia, wie man das früher gesagt hat. Jetzt spricht man aus verschiedenen Gründen mehr von der nichttransfusionsabhängigen Beta-Thalassämie. Ich finde, dass die Studiendaten gezeigt haben, dass das Medikament gut funktioniert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Cario. – Fragen, bitte. – Frau Nink.

**Frau Nink:** Vielleicht, ein, zwei Vorbemerkungen. Wir haben gar nicht in Abrede gestellt, dass es sich bei der vorliegenden Erkrankung um eine schwere Erkrankung handelt. Wir haben sehr wohl die Vorteile bei den patientenberichteten Endpunkten gesehen. Es geht um die Einsortierung: Sind das schwere oder schwerwiegende Symptome? Das, was die Patienten, die in der Studie waren, zu ihrer Ausgangssymptomlast berichtet haben, lag auf den Skalen der hier erfassten patientenberichteten Endpunkte nicht in einem hohen Bereich, sondern eher in einem niedrigen bis mittleren Bereich. Wir haben ansonsten keine Unterlagen vorgelegt bekommen, aus denen wir ableiten konnten, dass es sich hier um schwere oder schwerwiegende Symptomatik handelt. Deswegen haben wir hier gesehen: Wir haben Patientinnen und Patienten, die berichten keine hohe Symptomlast, die verbessern sich zu einem gewissen Anteil, aber das ist eine Einkategorisierung in die nicht

schwerwiegende Symptomatik und Endpunktkategorie, einfach aus der Situation, wie sie sich in der Studie ergeben hat.

Ich hätte dazu eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Bei einigen der Symptomatikfragebögen – das sind der NTDT-PRO-Fragebogen, der die Symptomatik wie Anämie, Schwäche, Kurzatmigkeit usw. abfragt, wie auch der übergeordnete Fragebogen PGIS – gab es sehr schlechte Rücklaufquoten. Obwohl er bis Woche 48 weiter erhoben wurde, haben wir nach Woche 24 nur noch Rücklaufquoten von um die 50 Prozent gehabt. Wie ist zu erklären, dass es bei diesen Fragebögen so schlechte Rücklaufquoten gibt? Denn es gab andere Fragebögen, bei denen der Rücklauf besser war, auch noch nach Woche 24.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. Wer kann vom pU etwas dazu sagen? – Herr Ellis, bitte.

**Herr Ellis (BMS):** Vielen Dank für die Frage. Vielleicht erst einmal zur Einordnung. Wir haben bei den Fragebögen zu Woche 24 mit etwa 80 Prozent sowohl beim PGIC, beim NTDT-PRO und beim PGIS noch hinreichende Rücklaufquoten. Beim PGIC und bei den Lebensqualitätsfragebögen hatten wir diese Rücklaufquoten bis Woche 48. Von daher sehen wir sie grundsätzlich für die Nutzenbewertung als hoch genug an. Wir hätten natürlich auch beim NTDT-PRO und beim PGIS gern höhere Rücklaufquoten gehabt. Wir waren in der Studie sehr bemüht darum und haben diese Fragebögen über eine App erfasst. Leider sind die Rücklaufquoten nach Woche 24 trotzdem heruntergegangen. Für eine chronische Erkrankung – da sind wir uns, glaube ich, einig – sind die 24 Wochen ausreichend. Die Ergebnisse, die wir zu Woche 48 haben – das ist ein entscheidender Punkt –, sind völlig konsistent mit denen zu Woche 24. Insofern denken wir schon, dass wir durch die Fragebögen zu Woche 24 aussagekräftige Ergebnisse haben.

Insgesamt sehen wir über alle Skalen zu patientenberichteten Symptomatiken hinweg deutliche und signifikante Vorteile. Schauen Sie sich zum Beispiel zur Symptomverbesserung gemäß PGIC die Ergebnisse zu Woche 48 an. Die Rücklaufquote betrug circa 80 Prozent. Bei diesem Fragebogen haben 52 Prozent der Patienten unter Luspatercept angegeben, dass sich ihre Symptomatik stark oder sehr stark verbessert hat. Das waren siebenmal mehr Patienten als im Placeboarm. Das ist ein sehr deutlicher Effekt. Den sehen wir in dieser Größenordnung durch die Rücklaufquoten nicht infrage gestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Nink, nehmen Sie das zur Kenntnis, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Nink:** Wir haben die Ergebnisse herangezogen. Ich habe noch nichts dazu gehört, warum das bei den einen Fragebögen funktioniert hat und bei den anderen nicht. Ich habe das so verstanden, dass die Patientinnen und Patienten möglicherweise nicht mit der App zurechtgekommen sind. Oder wie soll ich das verstehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ellis.

**Herr Ellis (BMS):** Ich kann es nicht genau sagen. Ich müsste spekulieren. Was ich sagen kann, ist, dass diese Fragebögen in der Studie mit unterschiedlicher Häufigkeit erhoben wurden. Das wäre eine Erklärung, warum der Rücklauf bei dem einen Fragebogen heruntergegangen ist und bei dem anderen nicht. Die genauen Gründe, warum, kann ich Ihnen nicht sagen. Es waren auf jeden Fall keine technischen Probleme. Das kann ich sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Kurz zu dem Thema Einordnung schwer und schwerwiegend. Ich wusste, dass das ein schwieriges Thema ist. Das mittlere Alter in dieser Studie war zwischen 39 und 40 Jahren. Das heißt, es sind Patienten, die seit 39 oder 40 Jahren krank sind. Da ist das Erleben von Krankheit etwas anderes. Viele haben sich an die Symptomatik gewöhnt. Ich sage das ganz vorsichtig. Wir sehen, dass Patienten auf einem Niveau laufen, wo andere, die akut erkrankt sind, das sofort als schwerwiegend ankreuzen,

diese Patienten jedoch nicht, weil sie sich damit arrangiert haben. Ich habe dafür keine Evidenz. Ich wollte das aus der klinischen Beobachtung weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Göppel.

**Frau Dr. Göppel:** Vielen Dank. – Wir haben eine Frage an die Kliniker. Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit Splenektomie unter den Thalassämie-Patienten, die nicht transfusionsabhängig sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Göppel. – Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Alashkar.

**Herr Dr. Alashkar (DGHO):** Sie zielen jetzt auf die klinische Praxis. Es kommt darauf an, wo die Patienten vorbehandelt werden. Wenn Patienten primär im Ausland behandelt wurden und erst seit Kurzem in Deutschland sind, sehen wir eher eine höhere Rate an splenektomierten Patienten in der Erwachsenenmedizin. Wenn Patienten schon länger in Deutschland sind, vielleicht mit dem 20. Lebensjahr, ist die Rate eher niedriger. Es kommt immer darauf an, seit wann Patienten primär in Deutschland sind bzw. wie alt die Patienten sind. Wir sehen in der Erwachsenenmedizin sehr junge Patienten, die initial im Ausland waren, die dort geboren sind. Es ist per se keine deutsche Erkrankung. Diese Patienten reisen mit ihren Familien nach Deutschland. Im Ursprungsland wird die Splenektomie teilweise schon im Kindesalter durchgeführt – so ist zumindest meine Erfahrung – bzw. vor Erreichen der Volljährigkeit. Das kann man per se nicht beantworten.

Worauf ich gerne noch eingehen wollte, ist der Aspekt, den Herr Wörmann gerade geäußert hat. Es sind Patienten mit einer chronischen Erkrankung. Wenn sie dauerhaft einen niedrigen Hämoglobinwert haben, teilweise 8 g/dl oder 9 g/dl, adaptieren sie sich daran. Dementsprechend wird die Symptomlast von Patienten vielleicht nicht als schwerwiegend beschrieben. Die Patienten kennen seit gefühlt 10 oder 15 Jahren bzw. von Geburt an nichts anderes. Daher kann die Symptomlast nicht als hoch beschrieben werden. Wenn man hier mit Luspatercept behandelt – das ist zumindest meine klinische Erfahrung –, verbessert sich die Lebensqualität. Ich nenne ein Beispiel. Die älteste Patientin, die ich aktuell betreue, ist 55 Jahre alt. Die Patientin war zeit ihres Lebens eine Patientin mit einer nichttransfusionsabhängigen Beta-Thalassämie. Wir hatten mit Luspatercept bei dieser Patientin gestartet. Sie kann jetzt wieder – auch wenn sich das für uns einfach anhört – am normalen Lebensstandard teilnehmen, sprich: sie kann mit ihrem Mann tanzen gehen. Vorher konnte sie das nicht. Das ist eine deutliche Verbesserung im Hinblick auf die Lebensqualität. Patienten können wieder arbeiten gehen, sie sind fitter für den Alltag. Das wird im klinischen Alltag oft unterschätzt. Die Patienten brauchen auch eine psychosoziale Betreuung. Wenn sie ein Präparat haben, das die Lebensqualität verbessert, verbessern sich meiner Meinung nach auch die psychosozialen Aspekte. Darauf wird oftmals zu wenig eingegangen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Alashkar. – Herr Professor Cario.

**Herr Prof. Dr. Cario (DGHO):** Zu der Frage mit der Splenektomie. Der hohe Anteil an splenektomierten Patienten in beiden Therapiegruppen in der Studie ist bemerkenswert. Das hängt unter anderem mit den Ländern zusammen, in denen rekrutiert wurde, und mit dem Alter der Patienten. Es gab in der Frage Splenektomie in den letzten 20 Jahren einen Paradigmenwechsel, eher in den letzten 15 Jahren, mit dem zunehmenden Verzicht auf Splenektomie. Das mittlere Alter liegt bei 40 Jahren. Da ist schnell verständlich, warum in der Studie ein großer Anteil der Patienten splenektomiert wurde. Wir haben in Deutschland Anfang der 2000er-Jahre schon angefangen, schwerere Fälle von nichttransfusionsabhängiger Thalassämie sehr früh in ein Transfusionsprogramm zu überführen, um Spätschäden zu vermeiden, und haben damit Splenektomien zum Teil vermeiden können. Wir haben überwiegend Patienten, die danach gekommen sind. Es gibt wenig ältere Patienten in Deutschland, weil wir diese Patienten sehr spät bekommen haben, als Kinder der ersten Einwanderergeneration damals. Deswegen haben wir eine etwas andere Struktur und nicht

die hohen Anteile splenektomierter Patienten wie in diesen Studienkollektiven. Das ist ein großer Unterschied. Wie genau? Uns fehlen die Daten, um Ihnen zu sagen, es sind 20 Prozent dieser Patienten. Solche Daten liegen uns nicht vor. Aber es ist ein deutlich geringerer Anteil. Wenn Patienten zuwandern, so wie in den letzten acht Jahren, ist die Zusammensetzung so, wie wir sie in den Studienpopulationen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Cario. – Ist Ihre Frage damit beantwortet, Frau Göppel?

(Frau Dr. Göppel: Ja, vielen Dank!)

Herr Jantschak von der KBV.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage hinsichtlich der Nebenwirkungen, hinsichtlich des Vorteils bei den SUEs, der sich in der Studie zeigt. Es gab eine Effektmodifikation. Das heißt, dieser Vorteil zeigt sich nur bei den Patienten mit Splenektomie. Wenn ich die Daten richtig interpretiere, basiert dieser Vorteil insgesamt hauptsächlich darauf, dass schwere Infektionsereignisse vermindert auftraten. Ist das bei den Patienten mit Splenektomie und Behandlung mit Luspatercept medizinisch plausibel?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Cario.

**Herr Prof. Dr. Cario (DGHO):** Ich muss ehrlich sagen, dass ich keine medizinisch gute Erklärung habe, warum Splenektomierte einen Vorteil bei Infektionen haben. Ich würde diesen Punkt auch nicht überbewerten. Ein wichtiger Punkt, der sich in der Bewertung daran geknüpft hat, war die Frage: Verzerrt Ungleichverteilung von Splenektomie in beiden Gruppen das Gesamtergebnis? Da muss ich sagen: So wie die Verteilung da ist, denke ich, spricht es eher für das Medikament, dass die Ergebnisse mit dieser Ungleichverteilung der Splenektomie so erzielt worden ist, als anders herum. Das ist meine klinische Stellungnahme dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich sehe, Herr Dr. Alashkar, Sie nicken. – Herr Ellis, Sie hatten sich noch gemeldet.

**Herr Ellis (BMS):** Danke schön. – Ich wollte auch auf diesen Punkt eingehen. Ich habe nicht so viel hinzuzufügen. Es ist in der Tat so: Insgesamt sehen wir die Reduktion des Risikos von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Luspatercept. Wenn man sich das getrennt nach Splenektomie anschaut, sieht man, dass das nur in der einen Gruppe der Fall ist. Grundsätzlich muss man beachten, dass diese Gruppenergebnisse mit höherer Unsicherheit behaftet sind. Das heißt, wir müssen an dieser Stelle in Betracht ziehen, dass das ein Zufallsergebnis sein könnte. Denn wir haben die potenzielle Effektmodifikation nur bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und nicht bei irgendwelchen anderen Endpunkten in der Studie gesehen. Wir haben in der Tat keine medizinische Rationale. Wenn man sich auf der Ebene der Preferred Terms anschaut, was tatsächlich aufgetreten ist, haben wir überhaupt keine Häufungen bestimmter Ereignisse, die in diesem Zusammenhang irgendwie erklären könnten, was das mit der Splenektomie zu tun haben könnte.

Im Gesamtbild ist es sehr positiv, dass das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse signifikant reduziert war. Das ist für eine placebokontrollierten Studie absolut nicht selbstverständlich. Das unterstreicht aus unserer Sicht insgesamt die gute Verträglichkeit von Luspatercept. Ob der Vorteil nur für Splenektomierte besteht? Wir haben letztendlich nicht die Daten, um das wirklich bewerten zu können. Im Gesamtbild ist das für uns nicht entscheidend, weil es keine Auswirkungen hat. Wir sehen den beträchtlichen Zusatznutzen von Luspatercept aufgrund der Wirksamkeit, wir sehen die signifikante Reduktion des Risikos für Transfusionen, wir sehen die stabile Steigerung der Hb-Werte, was für die Patienten weniger Anämie bedeutet, und wir sehen einen beträchtlichen Zusatznutzen, weil wir über alle Fragebögen hinweg eine deutliche und signifikante Reduktion der patientenberichteten Symptomatik haben. Das heißt, wir sehen das komplett unabhängig davon, dass der Vorteil bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen besteht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ellis. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nur zur Ergänzung zu dem, was Herr Cario sehr vorsichtig gesagt hat. Ich glaube, wir tun uns schwer, weil wir zum einen sehen, dass die Rate der Splenektomierten niedriger ist. Deswegen ist das schwer zu übertragen. Die 20 Prozent, die Herr Cario nannte, sind eher das, was wir sehen. Der zweite Punkt bei Splenektomie ist: In Deutschland haben wir ein differenziertes Programm des Schutzes vor Infektion. Wir haben ein komplettes Impfprogramm, das drei bis sechs Monate vorher anfängt. Es wird keiner splenektomiert, bei dem das vorher nicht stattgefunden hat. Deswegen ist die Übertragbarkeit in dieser Frage auf unseren Kontext schwierig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Jantschak, ist Ihre Frage beantwortet?

(Herr Dr. Jantschak: Danke, vielen Dank!)

Weitere Fragen, bitte! – Frau Holtkamp, PatV.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe eine Frage zu der Komplikation der Herde extramedullärer Blutbildung. Sie hatten geschrieben, dass es während der Behandlung zu einer Verschlimmerung kommen kann. Hat das ursächlich etwas mit dem Arzneimittel zu tun, oder ist das eine gängige Komplikation?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Uhl.

**Frau Dr. Uhl (BMS):** Prinzipiell sind diese extramedullären Herde ein physiologischer Kompensationsmechanismus der nichttransfusionsabhängigen Beta-Thalassämie, um der chronischen Anämie entgegenzuwirken. Es ist ein grundsätzliches Symptom dieser Erkrankung. Falls noch keine EMH-Herde bestehen, sollte Luspatercept anhand des Wirkmechanismus mit der Erhöhung des Hämoglobinspiegels und der Verbesserung der Anämie und der Symptomatik die Entstehung von EMH verringern. Prinzipiell ist bisher kein Zusammenhang zwischen Luspatercept und der Entstehung oder Vergrößerung von EMH-Herden gesichert. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Uhl. – Herr Dr. Alashkar.

**Herr Dr. Alashkar (DGHO):** Man muss sich die Langzeitprävalenz für NTDT-Patienten für die Entwicklung von extramedullären hämatopoetischen Herden anschauen. Das beläuft sich auf knapp 20 Prozent der Patienten. Vor Beginn der Therapie mit Luspatercept sind Sie sowieso angehalten, ein MRT der Wirbelsäule durchzuführen, um potenzielle Herde auszuschließen.

Zur Therapie mit Luspatercept gibt es erste Daten. Wir hatten bei uns zur Behandlung mit Luspatercept publiziert. Bei einer bereits bestehenden extramedullären Hämatopoese kann man das machen. Das muss verlaufskontrolliert werden, auch engmaschig. Das muss man sich anschauen. Die EMH-Herde sind aggressive Tumore. Formal soll nicht mit Luspatercept behandelt werden, aber eine Therapie ist durchaus möglich. Natürlich ist es ein Kompensationsmechanismus; darüber müssen wir uns im Klaren sein. Das heißt, wenn der Körper dauernd hinterherschießen möchte, um den Hämoglobinwert zumindest aufrechtzuerhalten, gibt es eine höhere Rate von EMHs. Wenn Sie den Hb-Wert verbessern, reduziert sich potenziell nachfolgend das Risiko für das Auftreten von solchen potenziell sehr bedrohlichen Komplikationen für den Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Alashkar. – Frau Holtkamp, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke!)

Dann würde ich Ihnen, Frau Land, die Möglichkeit geben, zusammenzufassen, wenn Sie das möchten.

**Frau Land (BMS):** Sehr gerne. – Vielen Dank für die Diskussion, in der wichtige Themen besprochen wurden. Ich möchte kurz zusammenfassen. Wir haben besprochen, dass die nichttransfusionsabhängige Beta-Thalassämie eine schwere chronische Erkrankung mit einer schwerwiegenden Symptomatik ist und dass es für diese Patientinnen und Patienten einen medizinischen Bedarf nach einer Therapie gibt, die diese Symptomatik verbessert. Zusammenfassend führt Luspatercept durch die Verbesserung der Erythropoese zu einer signifikanten Reduktion des Transfusionsrisikos und gleichzeitig zu einer signifikanten Steigerung der Hb-Werte, sodass die Anämie der Patientinnen und Patienten gelindert wird. Dies führt zu einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Verbesserung ihrer Symptomatik und auch ihrer Lebensqualität. In der Gesamtschau stellt dies deutlich bisher nicht erreichte Effekte dar, die einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigen. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank! Herzlichen Dank an die Kliniker, herzlichen Dank an Sie und Ihr Team, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben! Wir werden das zu diskutieren haben, was hier besprochen worden ist.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:29 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**