

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome (MDS))

Vom 21. Januar 2021

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Luspatercept (Reblozyl) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung .....	10
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4	Therapiekosten .....	11
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten</b> .....	<b>14</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>14</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Luspatercept ist der 1. August 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 28. Juli 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Luspatercept zur Behandlung einer Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen 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.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. November 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-16) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in 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**

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

Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.

Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Januar 2021):**

Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Luspatercept wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

#### Begründung:

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Luspatercept legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der noch laufenden, pivotalen Studie MEDALIST (ACE-536-MDS-001) vor. Hierbei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie.

In die der Nutzenbewertung zugrunde gelegten Studie MEDALIST wurden Patienten mit Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß IPSS-R (International Prognostic Scoring System - revised), mit Ringsideroblasten und Transfusionsabhängigkeit, eingeschlossen.

Es wurden 229 Patienten in einer 2:1 Randomisierung einer Behandlung mit Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) (153 Patienten) oder dem Kontroll-Arm mit Placebo + BSC (76 Patienten) zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Anzahl der Transfusionen zu Baseline ( $\geq 6$  Erythrozytenkonzentrat (EK)-Einheiten/8 Wochen vs.  $< 6$  EK-Einheiten/8 Wochen) und dem IPSS-R-Risikoscore (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär) zu Baseline.

Informationen zur Umsetzung der BSC, z. B. die Art der Therapie oder die Anzahl und Häufigkeit der EK-Transfusionen, konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Die Patienten wiesen ein mittleres Alter von 71 Jahren auf und erhielten zu Baseline im Median 6 EK-Transfusionen innerhalb der letzten 8 Wochen.

Die Studie MEDALIST unterteilt sich in eine Screeningphase, Behandlungsphase (Primär- und Extensionsphase) und Follow-up-Phase. Die primäre Behandlungsphase dauerte bis zu 24 Wochen, die Extensionsphase der Behandlung begann ab Woche 25 und erstreckte sich bis zum Behandlungsabbruch. Die Langzeitnachbeobachtung ist für bis zu 3 Jahre nach letzter Gabe der Studienmedikation vorgesehen. Im Anschluss an die primäre Behandlungsphase (Woche 25) erfolgte die Beurteilung des klinischen Nutzens der Behandlung mit Luspatercept durch das ärztliche Personal. War kein klinischer Nutzen feststellbar oder lag eine Progression der MDS vor, wurde die Gabe der Studienmedikation beendet und die Patienten gingen in die Langzeitnachbeobachtung über. Lag ein klinischer Nutzen vor und war keine Progression der MDS feststellbar, traten die Patienten in die Extensionsphase ein, in der die randomisierte Therapiezuweisung und Verblindung aufrechterhalten blieb.

Nach Überprüfung des klinischen Nutzens nach Studienwoche 24 brachen eine Vielzahl der Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation ab. Dies erfolgte häufiger im Placebo- als im Luspaterceptarm.

Ein Wechsel zwischen den Behandlungsarmen (Cross-over) war im Studienverlauf nicht erlaubt.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Analysen zu drei Datenschnitten vorgelegt (8. Mai 2018, 7. Januar 2019, 1. Juli 2019). Die Nutzenbewertung basiert auf dem geplanten Datenschnitt vom 8. Mai 2018. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patienten bereits die Studienwoche 48 erreicht bzw. die Studienteilnahme vorzeitig abgebrochen und es lagen auf Basis eines Studienberichts für alle Endpunkte Ergebnisse für die primäre Behandlungsphase (bis Studienwoche 24) vor. Für die laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers von der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) im Rahmen des Zulassungsprozesses nachgeforderten Datenschnitte vom 7. Januar 2019 und 1. Juli 2019 standen für die Nutzenbewertung keine strukturierten Ergebnisberichte zur Verfügung. Auch konnten keine Informationen zu Begleitmedikation oder Folgetherapien und für den Datenschnitt vom 7. Januar 2019 zudem keine Informationen zu Studienverlauf, Patientenfluss und Exposition gegenüber der Studienmedikation identifiziert werden. Aufgrund der daraus resultierenden Unsicherheiten wurden die Datenschnitte vom 7. Januar 2019 und 1. Juli 2019 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Transfusionsfreiheit  $\geq 8$  Wochen (Woche 1 bis 24) war der primäre Endpunkt der Studie MEDALIST. Daneben wurden u.a. das Gesamtüberleben und Endpunkte der Kategorien Morbidität (Symptomatik, Hospitalisierung, weitere Endpunkte zur Transfusionsfreiheit), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben. Mit Ausnahme der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier keine adäquaten Effektschätzer unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen zu stratifizierten relativen Risiken vorgelegt, die entsprechend für die vorliegende Bewertung herangezogen werden.

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zur Zensierung des Patienten.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

## Morbidität

### *Transfusionsfreiheit*

Der Endpunkt Transfusionsfreiheit ist definiert als Zeitraum ohne Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionen über eine bestimmte Dauer im Studienverlauf. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen zu verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit zwischen Studienwoche 1 bis 24 vorgelegt. Die Transfusionsfreiheit  $\geq 8$  Wochen stellt den primären Endpunkt der Studie MEDALIST dar.

Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen häufige und lebenslange EK-Transfusionen. Die erforderlichen Transfusionen können bei den Patienten trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.

Die Gabe von EK-Transfusionen erfolgt in der Studie MEDALIST nach Ermessen des Prüfpersonals bei niedrigen Hb-Werten, mit Anämie assoziierten Symptomen oder Komorbiditäten.

Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet ein vorrangiges Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von Anämie-bedingten Symptomen bei gleichzeitiger Freiheit von EK-Transfusionen erreicht wird.

Hinsichtlich der Auswertungen zu den verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit wird für die vorliegende Bewertung eine Transfusionsfreiheit von  $\geq 24$  Wochen als maßgeblicher Zeitraum angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsfreiheit  $\geq 24$  Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.

Bezüglich des Anteils der Patienten mit einer Transfusionsfreiheit von  $\geq 24$  Wochen liegt zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC vor. Eine Transfusionsfreiheit von  $\geq 24$  Wochen wurde im Interventionsarm bei 20 Patienten (13,1 %) und im Kontrollarm bei einem Patienten (1,3 %) beobachtet.

Dieser Vorteil spiegelt sich jedoch nicht in weiteren Endpunkten wider, die prinzipiell mit einer Transfusionsfreiheit assoziiert sein können. Insbesondere zeigt sich ein nachteiliger Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala körperlichen Funktion des EORTC QLQ-C30).

Daten zur Transfusionsfreiheit über den gesamten Studienzeitraum liegen nicht vor.

Insgesamt lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit von  $\geq 24$  Wochen hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept + BSC feststellen.

Jedenfalls wird das Ausmaß dieses Unterschieds im vorliegenden Fall, unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten, jedoch als zu gering bewertet, als dass dieses Ergebnis in der Gesamtbewertung die Ableitung eines Zusatznutzens auf Endpunktebene begründen könnte.

Weitere im Zusammenhang mit der Vermeidung von Transfusionen stehende Endpunkte (z.B. Reduktion der Transfusionslast) werden im Beschluss nicht dargestellt, da diese nicht per se patientenrelevant sind und sich aus den Daten keine Informationen ergeben, die über die Daten zum Endpunkt Transfusionsfreiheit  $\geq 24$  Wochen hinausgehen.

### *Symptomatik*

Die Krankheitssymptomatik wurde mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden u.a. Responderanalysen auf der Grundlage einer Minimal Important Difference (MID) von 10 Punkten zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik für die primäre Behandlungsphase (Woche 1-24) vorgelegt.

Die zudem laut statistischem Analyseplan vorgesehenen Auswertungen zur Verschlechterung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte waren nicht Bestandteil des Dossiers.

Mit der schriftlichen Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzende Responderanalysen zur Verschlechterung der Symptomatik nachgereicht, welche für die vorliegende Bewertung berücksichtigt wurden.

Für die Verbesserung der Symptomatik liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

In Hinblick auf die Verschlechterung der Symptomatik zeigen sich für die Endpunkte Fatigue und Schlaflosigkeit statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Verschlechterung der Fatigue liegt ein Nachteil von Luspatercept + BSC gegenüber Placebo + BSC vor. Demgegenüber kann für die Verschlechterung der Schlaflosigkeit ein Vorteil für die Behandlung von Luspatercept + BSC festgestellt werden.

### *Hospitalisierung*

Der Endpunkt Hospitalisierung wurde definiert als der Anteil der Patienten, die ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Datenauswertung aufgrund jeglicher Ursache (Gesamthospitalisierung) hospitalisiert wurden.

Für die Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Da es sich um eine multizentrische Studie handelt, bleibt unklar, ob regionale Unterschiede bestehen, die zu einer Verzerrung hinsichtlich der Anzahl an Hospitalisierungen führen können. Der pharmazeutische Unternehmer legt hierzu keine weiteren Informationen vor. Eine stratifizierte Randomisierung auf Ebene der Studienzentren oder Länder war in der Studie MEDALIST nicht vorgesehen. Es bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Operationalisierung des Endpunktes, da Informationen, wann die Aufnahme in ein Krankenhaus als Hospitalisierung gewertet wurde (z. B. im Hinblick auf ambulante, teilstationäre Aufnahme), nicht vorliegen. Des Weiteren kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit Ereignisse des Endpunktes ebenfalls im Rahmen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfasst werden und somit doppelt berücksichtigt werden würden.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in der Kategorie Morbidität führt die Behandlung mit Luspatercept + BSC in Bezug auf die Verschlechterung der Symptomatik zu einem Vorteil in dem Endpunkt Schlaflosigkeit und einem Nachteil in dem Endpunkt Fatigue.

### Lebensqualität

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit den Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus (Gesamteinschätzung) des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden u.a. Responderanalysen auf der Grundlage einer MID von 10 Punkten zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die primäre Behandlungsphase (Woche 1 bis 24) vorgelegt.

Die zudem laut statistischem Analyseplan vorgesehenen Auswertungen zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens 10 Punkte waren nicht Bestandteil des Dossiers.

Mit der schriftlichen Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzende Responderanalysen zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nachgereicht, welche für die vorliegende Bewertung berücksichtigt wurden.

Es zeigt sich für die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Demgegenüber liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Therapie mit Luspatercept in der Verschlechterung der körperlichen Funktion vor.

In der Gesamtschau zeigt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Nachteil von Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC in der Verschlechterung der körperlichen Funktion.

### Nebenwirkungen

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

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

#### *UE von besonderem Interesse*

Bezüglich des UE von besonderem Interesse „Prä-maligne Erkrankung“ (SOC, UE) sind im Interventionsarm zwei Ereignisse und im Kontrollarm drei Ereignisse aufgetreten. Das UE von besonderem Interesse „Malignitäten“ (SOC, UE) ist im Interventionsarm bei fünf Patienten und im Kontrollarm bei einem Patienten aufgetreten. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wurden keine vergleichenden Analysen durchgeführt.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC weder ein Vorteil noch ein Nachteil ableiten.



## Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie MEDALIST vor.

In der noch laufenden Studie wird Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) mit Placebo + BSC verglichen.

Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für Luspatercept + BSC in Bezug auf die Verschlechterung der Symptomatik ein Vorteil in dem Endpunkt Schlaflosigkeit und ein Nachteil in den Endpunkt Fatigue.

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit vor. Für die Patienten im Anwendungsgebiet stellt eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) ein vorrangiges Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von Anämie-bedingten Symptomen bei gleichzeitiger Freiheit von Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen erreicht wird. Für die vorliegende Bewertung wird eine Transfusionsfreiheit von  $\geq 24$  Wochen als maßgeblicher Zeitraum angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) ausgehen zu können.

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Transfusionsfreiheit von  $\geq 24$  Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für eine Behandlung mit Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Dieser Vorteil spiegelt sich jedoch nicht in weiteren Endpunkten wider, die prinzipiell mit einer Transfusionsfreiheit assoziiert sein können. Insbesondere zeigt sich ein nachteiliger Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala körperlichen Funktion des EORTC QLQ-C30). Insgesamt lässt sich daher auf Basis dieser Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit von  $\geq 24$  Wochen hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept + BSC feststellen. Daten zur Transfusionsfreiheit über den gesamten Studienzeitraum liegen nicht vor. Jedenfalls wird das Ausmaß dieses Unterschieds im vorliegenden Fall, unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten, jedoch als zu gering bewertet, als dass dieses Ergebnis in der Gesamtbewertung die Ableitung eines Zusatznutzens auf Endpunktebene begründen könnte.

Bei den Nebenwirkungen lässt sich für Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Luspatercept in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 S. 1, 2 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 4 AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

## Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung beruht auf den Ergebnissen der verblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie MEDALIST. Die vorliegenden Ergebnisse aus der Studie MEDALIST lassen in der Gesamtbewertung eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht zu. Dabei ist die Aussagekraft der Ergebnisse für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt gering, weshalb die Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Reblozyl mit dem Wirkstoff Luspatercept. Luspatercept wurde als Orphan Drug zugelassen. Luspatercept ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, zugelassen.

Für die Nutzenbewertung liegen Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie MEDALIST vor, in der Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) mit Placebo + BSC verglichen wurde.

Im Gesamtüberleben zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegt für Luspatercept ein Vorteil in dem Endpunkt Schlaflosigkeit und ein Nachteil in den Endpunkt Fatigue vor.

Für die der Bewertung zugrunde gelegten Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit von  $\geq 24$  Wochen lässt sich hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) ein Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept + BSC feststellen. Dieser Vorteil spiegelt sich jedoch nicht in weiteren Endpunkten wider, die prinzipiell mit einer Transfusionsfreiheit assoziiert sein können. Insbesondere zeigt sich ein nachteiliger Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der körperlichen Funktion. Daten zur Transfusionsfreiheit über den gesamten Studienzeitraum liegen nicht vor. Jedenfalls wird das Ausmaß dieses Unterschieds im vorliegenden Fall, unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten, jedoch als zu gering bewertet, als dass dieses Ergebnis in der Gesamtbewertung die Ableitung eines Zusatznutzens auf Endpunktebene begründen könnte.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Luspatercept in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 S. 1, 2 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 4 AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der 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. Die angegebene Spanne ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet, welche insbesondere auf die unklare Berechnung der Ausgangsbasis zurückzuführen sind.

Demnach bleiben für die Schätzung der Untergrenze Patienten unberücksichtigt, die vor dem Jahr 2013 an MDS erkrankt sind und im Jahr 2018 noch leben.

Darüber hinaus überträgt der pharmazeutische Unternehmer die Risikoverteilung gemäß IPSS-R, welche in einem späteren Schritt auch auf prävalente Patienten angewendet wird, für die Schätzung der Ausgangsbasis auf neu erkrankte Patienten. Aufgrund der mit einem niedrigen Risiko gemäß IPSS-R verbundenen günstigeren Prognose bezogen auf das

Überleben, könnte sich bei einer Bezugnahme auf die Inzidenz ein abweichender Anteil von Patienten mit niedrigem Risiko gemäß IPSS-R ergeben als bei einer Bezugnahme auf die Prävalenz.

Weitere Unsicherheiten liegen zum einen darin begründet, dass für die Entwicklung der Neuerkrankungen mit MDS die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate der Inzidenz myeloischer Leukämien zugrunde gelegt wurde. Zum anderen ist in Hinblick auf die Berechnung der Obergrenze u.a. die Hochrechnung der Versorgungsstrukturdatenanalyse nicht vollständig nachvollziehbar.

### **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: 3. Dezember 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Luspatercept soll durch in der Therapie von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Fachärzte erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers allen medizinischen Fachpersonen, die Luspatercept voraussichtlich anwenden werden, ein Informationspaket zur Verfügung zu stellen. Das Informationspaket enthält Informationen dazu, woher die aktuelle Fachinformation zu beziehen ist sowie eine Checkliste für medizinisches Fachpersonal, die vor Beginn jeder Behandlung, bei jeder Verabreichung und dann in regelmäßigen Abständen bei den Nachuntersuchungen einzusetzen ist. Weiterhin enthält das Informationspaket eine Patientenkarte, die das medizinische Fachpersonal Frauen im gebärfähigen Alter zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns aushändigen muss. Eine Behandlung mit Luspatercept darf nicht begonnen werden, wenn eine Frau schwanger ist. Luspatercept ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Die 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 Patienten nach neun Wochen Behandlung (drei Dosen) mit der höchsten Dosis keine Reduktion der Transfusionslast verzeichnen, 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. Dezember 2020).

#### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Luspatercept	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4

#### Verbrauch:

Der Wirkstoff Luspatercept wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg)<sup>2</sup>.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Luspatercept	1 x 0,8 mg/kg = 61,6 mg – 1 x 1,75 mg/kg = 134,8 mg	61,6 mg – 134,8 mg	1 x 75 mg – 2 x 75 mg	17,4	17,4 x 75 mg – 34,8 x 75 mg

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt (2018). Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online, Zugriff: 24.11.2020]  
[https://www.destatis.de/DE/Methoden/Qualitaet/Qualitaetsberichte/Bevoelkerung/mikrozensus-2017.pdf;jsessionid=B922CBC0E7D233E5ACE6BA7FAD0CC37A.internet8731?\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Methoden/Qualitaet/Qualitaetsberichte/Bevoelkerung/mikrozensus-2017.pdf;jsessionid=B922CBC0E7D233E5ACE6BA7FAD0CC37A.internet8731?_blob=publicationFile)

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Luspatercept 75 mg	1 PIJ	5.492,14 €	1,77 €	310,38 €	5.179,99 €
Abkürzungen: PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2021

### 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 entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

### 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 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den 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.

Gemäß Anlage 3 Teil 7b ist für Luspatercept-haltige Lösungen abweichend von Anlage 3 Teil 7 Ziffer 6 für die Herstellung pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81 € abrechnungsfähig.

### **3. Bürokratiekosten**

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**

Am 28. Juli 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Luspatercept beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. November 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. November 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Dezember 2020 statt.

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. Januar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Januar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	1. Dezember 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Dezember 2020 5. Januar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Januar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken