



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a SGB V

Luspatercept

Vom 21. Januar 2021

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3. Bürokratiekosten .....	13
4. Verfahrensablauf .....	13
5. Beschluss .....	15
6. Anhang.....	23
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	23
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>29</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	29
2. Bewertungsentscheidung .....	29
2.1 Nutzenbewertung .....	29
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	29
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	29
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29
2.1.4 Therapiekosten.....	29
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>30</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	31
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	34
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	35
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	35
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	36
5.1 Stellungnahme der Celgene GmbH.....	36
5.2 Stellungnahme des vfa .....	106
5.3 Stellungnahme der bluebird bio (Germany) GmbH .....	112

5.4	Stellungnahme der DGHO.....	117
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>134</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	134

## **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.

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  $\beta$ -Thalassämie 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 G20-15) 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.

---

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

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

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

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

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

##### Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer $\beta$ -Thalassämie verbunden ist

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 Phase-III-Studie BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) vor. Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie, die in 15 Länder und 65 Studienzentren durchgeführt wurde.

In die der Nutzenbewertung zugrunde gelegten Studie BELIEVE wurden erwachsene Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie oder Hämoglobin E /  $\beta$ -Thalassämie eingeschlossen, die regelmäßige Transfusionen erhalten (definiert als 6-20 Erythrozytenkonzentrat[EK]-Einheiten sowie keine transfusionsfreie Periode von  $\geq 35$  Tagen innerhalb der 24 Wochen vor Randomisierung).

Insgesamt wurden 336 Patienten in einer 2:1 Randomisierung einer Behandlung mit Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) (N = 224 Patienten) oder dem Kontrollarm mit Placebo + BSC (N = 112 Patienten) zugeordnet. Die BSC beinhaltet EK-Transfusionen, Eisenchelatherapien sowie Antibiotikatherapien, antivirale und antimykotische Therapien und / oder Ernährungsunterstützungen nach Bedarf. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Nordamerika und Europa / Mittlerer Osten und Nordafrika / Asien-Pazifik).

Die Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein mittleres Alter von ca. 32 Jahren auf und erhielten im Median ca. 15 EK-Einheiten innerhalb der letzten 24 Wochen.

Die Studie BELIEVE beinhaltet eine 12-wöchige Screening-Phase, eine bereits abgeschlossene 48-wöchige Behandlungsphase sowie eine Langzeit-Behandlungsphase, in der Patienten nach Ermessen des Prüfarztes gemäß initialer Zuteilung weiter behandelt wurden. Die Langzeitbehandlungsphase endete nachdem alle Patienten die 48-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatten. Anschließend erfolgte die Entblindung der Studie. In der noch laufenden offenen Extensionsphase wurden Patienten aus beiden Studienarmen mit Luspatercept + BSC weiter behandelt. Zum Zeitpunkt der Entblindung wechselten 84,4 % der Patienten des ursprünglich zugeteilten Kontrollarms auf eine Behandlung mit Luspatercept + BSC.

Für die Studie liegen insgesamt drei Datenschnitte vor (11. Mai 2018, 7. Januar 2019, 1. Juli 2019). Bei dem ersten Datenschnitt vom 11. Mai 2018 handelt es sich um die a priori geplante primäre Analyse. Zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts waren 81,2 % Patienten des Interventionsarm und 78,0 % der Patienten des Kontrollarms unter Therapie. Es liegen jedoch keine Angaben zum Anteil der Patienten vor, die zum Zeitpunkt des Abschlusses der 48-wöchigen Behandlungsphase nach Ermessen des Prüfarztes die Behandlung abbrachen. Die späteren Datenschnitte wurden im Rahmen des Zulassungsprozesses von der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) nachgefordert. Basierend auf dem

zweiten Datenschnitt vom 7. Januar 2019 legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Auswertungen zum Zeitpunkt der Entblindung auf Ebene der teilnehmenden Zentren, die am 1. August 2018 stattfand, vor. Diese Auswertung wird für die vorliegende Bewertung aufgrund des längeren Beobachtungszeitpunktes herangezogen. Spätere Auswertungszeitpunkte basieren auf nicht-vergleichenden Daten und werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Primärer Endpunkt der Studie BELIEVE ist die Reduktion der Transfusionslast um  $\geq 33\%$  EK-Einheiten mit mindestens zwei EK-Einheiten in Woche 13-24 im Vergleich zur Screeningphase. Weiterhin werden in der Studie u.a. Endpunkte der Kategorien Morbidität (Transfusionsfreiheit, Hospitalisierung, weitere Endpunkte zur Transfusionslast), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Auswertungen zu unstratifizierten relativen Risiken vor, d. h. ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsvariable Region. Diese Auswertungen werden aufgrund der durchgeführten Stratifizierung im Rahmen der randomisierten Studie als nicht adäquat angesehen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen zu stratifizierten relativen Risiken vorgelegt, die entsprechend für die vorliegende Bewertung herangezogen werden.

### Mortalität

Todesfälle werden in der Studie BELIEVE als Sicherheitsereignisse erfasst. Zum Zeitpunkt des relevanten Datenschnitts trat in beiden Behandlungsarmen jeweils ein Todesfall auf.

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

### Morbidität

#### *Transfusionslast*

Die Transfusionslast ist in der Studie BELIEVE definiert als Anzahl transfundierter EK-Einheiten pro definiertem Zeitintervall. Die Gabe von EK-Transfusionen erfolgt in der Studie BELIEVE nach Ermessen des Prüfpersonals bei niedrigen Hb-Werten, mit Anämie assoziierten Symptomen oder Komorbiditäten. Für jede Person wurde individuell ein Prä-Transfusions-Grenzwert auf Basis der Transfusionslast 24 Wochen vor Randomisierung festgelegt. Die Reduktion der Transfusionslast um  $\geq 33\%$  und mit einer Reduktion von mindestens zwei EK-Einheiten innerhalb des Zeitraumes von Woche 13 – 24 ist in der Studie BELIEVE der primäre Endpunkt.

Der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie liegt eine durch die deutlich reduzierte Produktion von funktionsfähigem  $\beta$ -Globin verursachten Anämie zugrunde, die häufige und lebenslange EK-Transfusionen erforderlich macht. Die erforderlichen Transfusionen können bei den Patienten trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.

Alleine die Reduktion der Transfusionshäufigkeit wird nicht *per se* als patientenrelevant erachtet, da sie keine Aussagen über eine langfristige Vermeidung von Transfusionen im Sinne einer Transfusionsunabhängigkeit erlaubt. Die Vorteile, die sich aus einer geringeren Anzahl von Transfusionen ergeben, sollten sich auch in den Endpunktekategorien Morbidität und der Lebensqualität widerspiegeln. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer keine Validierung der Transfusionslast als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Der Endpunkt Transfusionslast wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

#### *Transfusionsfreiheit*

Der Endpunkt Transfusionsfreiheit ist definiert als Zeitraum ohne Erhalt von EK-Transfusionen über eine bestimmte Dauer innerhalb des Studienverlaufs. Vom pharmazeutischen

Unternehmer wurden Auswertungen zu verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit zwischen Studienwoche 1 bis 48 vorgelegt.

Der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie liegt eine durch die deutlich reduzierte Produktion von funktionsfähigem  $\beta$ -Globin verursachten Anämie zugrunde, die häufige und lebenslange EK-Transfusionen erforderlich macht. Die erforderlichen Transfusionen können bei den Patienten trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.

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 gleichzeitigem Verzicht auf 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 von  $\geq 24$  Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.

Eine Transfusionsfreiheit von  $\geq 24$  Wochen wurde im Interventionsarm bei fünf Patienten und im Kontrollarm bei keinem Patienten beobachtet. Daten zur Transfusionsfreiheit über den gesamten Studienzeitraum liegen nicht vor.

Auf Basis der Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit von  $\geq 24$  Wochen lässt sich hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) kein statistisch belastbarer Unterschied feststellen.

### *Hospitalisierung*

Der Endpunkt Hospitalisierung wird in der Studie BELIEVE als Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen jeglicher Ursache erhoben. Es liegen statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache zum Nachteil von Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC vor.

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. Dabei ist fraglich, ob diese Verzerrung vollständig durch eine stratifizierte Randomisierung nach geographischer Region und nicht auf Ebene der Studienzentren oder Länder ausgeglichen werden kann. Der pharmazeutische Unternehmer legt hierzu keine weiteren Informationen vor. 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 Gesamtschau zeigt sich für die Endpunktkategorie Morbidität hinsichtlich der Hospitalisierungen ein Nachteil von Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie BELIEVE anhand des krankheitsspezifischen Fragebogens TranQoL (Transfusion-dependent quality of life questionnaire) und des generischen Fragebogens SF-36 (Short Form-36 Health Survey) erhoben.

## *TranQoL*

Der TranQoL ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität von Personen mit transfusionsabhängigen Thalassämien, bestehend aus fünf Domänen und insgesamt 36 Fragen. Der Gesamtscore des Fragebogens kann Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität widerspiegelt.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Auswertungen zu Responderanalysen vor, die aber aufgrund des Fehlens einer validierten MID für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden.

Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung vor, zu denen für die vorliegende Bewertung die präspezifizierten ANCOVA-Analysen herangezogen werden. Dazu liegen verwertbare Auswertungen mit ausreichend hohen Rücklaufquoten zu Woche 48 vor (78,6 % in beiden Behandlungsarmen). Insgesamt zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

## *SF-36*

Bei dem SF-36-Fragebogen handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus acht Domänen und insgesamt 36 Fragen. In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36 Version 2 herangezogen. Ein höherer Wert spiegelt eine bessere Lebensqualität wider.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Auswertungen zur Verbesserung der beiden Summenskalen des SF-36 vor. Des Weiteren wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Auswertungen zur Verschlechterung vorgelegt. Die jeweils vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von  $\geq 5$  Punkten zur Verbesserung wie auch für die Verschlechterung werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Es zeigen sich weder für die Verbesserung noch für die Verschlechterung des PCS sowie des MCS statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau zeigen sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt lässt sich somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für Luspatercept + BSC gegenüber Placebo + BSC feststellen.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Bei nahezu allen Studienteilnehmern trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

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

Hinsichtlich der SUE, schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen besteht jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

### *UE von besonderem Interesse und weitere relevante Sicherheitsereignisse*

Bezüglich der UE von besonderem Interesse (Malignitäten und prä-maligne Erkrankungen [SMQ]) sind zum Zeitpunkt des relevanten Datenschnitts im Interventionsarm zwei Ereignisse und im Kontrollarm kein Ereignis aufgetreten. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wurden keine vergleichenden Analysen durchgeführt.

Für die weiteren relevanten Sicherheitsereignisse liegt bei Knochenschmerzen (PT) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen sich für Luspatercept + BSC gegenüber Placebo + BSC Nachteile bei schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen, wodurch sich insgesamt ein relevanter Nachteil für Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist, liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie BELIEVE vor.

In der noch laufenden Studie wird Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) mit Placebo + BSC verglichen. Die BSC beinhaltet Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen, Eisenchelatherapien sowie Antibiotikatherapien, antivirale und antimykotische Therapien und / oder Ernährungsunterstützungen nach Bedarf.

Für das Gesamtüberleben kann weder ein Vorteil noch ein Nachteil durch eine Behandlung mit Luspatercept + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt werden.

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.

Auf Basis der Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit von  $\geq 24$  Wochen lässt sich hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) kein statistisch belastbarer Unterschied feststellen.

Weiterhin liegen für die Endpunktkategorie Morbidität Ergebnisse hinsichtlich der Hospitalisierung vor. Hier zeigt sich ein Nachteil von Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des TranQoL und des SF-36, lässt sich für Luspatercept + BSC weder ein Vorteil noch ein Nachteil gegenüber Placebo + BSC feststellen.

Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich ein relevanter Nachteil für Luspatercept + BSC gegenüber Placebo + BSC bei schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

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, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist, 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 Ergebnissen der verblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie BELIEVE.

Die vorliegenden Ergebnisse aus der Studie BELIEVE 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. Reblozyl wurde als Orphan Drug zugelassen. Luspatercept ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie BELIEVE vor, in der Luspatercept + Best-Supportive Care (BSC) mit Placebo + BSC verglichen wurde.

Für das Gesamtüberleben kann weder ein Vorteil noch ein Nachteil durch eine Behandlung mit Luspatercept + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt werden.

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegt hinsichtlich von Hospitalisierungen ein Nachteil von Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC vor.

Auf Basis der Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit von  $\geq 24$  Wochen lässt sich hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) kein statistisch belastbarer Unterschied feststellen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt ein relevanter Nachteil für Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

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, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist, 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. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patienten auf Grundlage der vorgelegten Daten plausibel.

### **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. Januar 2021).

### 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Luspatercept	1 x 0,8 mg/kg = 61,6 mg – 1 x 1,25 mg/kg = 96,3 mg	61,6 mg – 96,3 mg	1 x 75 mg – (1 x 75 mg + 1 x 25 mg)	17,4	17,4 x 75 mg – 17,4 x (75 mg + 25 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.

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Luspatercept 25 mg	1 PIJ	1.868,97 €	1,77 €	103,46 €	1.763,74 €
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

<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 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**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
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

## 5. Beschluss



**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine  
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a  
SGB V  
Luspatercept (β-Thalassämie)**

Vom 21. Januar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Januar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Dezember 2020 (BAnz AT 12.02.2021 B4), wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Luspatercept wie folgt ergänzt:**

## **Luspatercept**

Beschluss vom: 21. Januar 2021  
In Kraft getreten am: 21. Januar 2021  
BAnz AT 26.02.2021 B2

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. Juni 2020):**

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.

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

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

## **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Luspatercept ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist

### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Luspatercept:**

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

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

Studie BELIEVE: Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) vs. Placebo + BSC

Studiendesign: doppelblind, randomisiert, Phase III

Datenschnitte: 11. Mai 2018 (Auswertungszeitpunkt: 48-wöchige Behandlungsphase);  
7. Januar 2019 (Auswertungszeitpunkt: Zeitpunkt der Entblindung auf Ebene der teilnehmenden Studienzentren am 1. August 2018)

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↓	Nachteil im Endpunkt Hospitalisierung.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE.
<p>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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.            n. b.: nicht bewertbar</p>		

### Mortalität<sup>a</sup>

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Gesamtmortalität</b>					
Todesfälle	224	1 (0,4)	112	1 (0,9)	— <sup>c</sup>

<sup>3</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. November 2020) sowie dem Amendment, sofern nicht anders indiziert.

## Morbidität<sup>a</sup>

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Transfusionslast</b>					
<b>Reduktion der EK-Einheiten um ≥ 33 % mit mindestens zwei EK-Einheiten<sup>d</sup> (ergänzend dargestellt)</b>					
In Woche 13-24 im Vergleich zur Screening-phase <sup>e</sup>	224	48 (21,4)	122	5 (4,5)	4,80 [1,97; 11,72] < 0,001 AD: 16,9 %
<b>Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen</b>					
	224	5 (2,2)	112	0	– <sup>c</sup>
<b>Hospitalisierung</b>					
Aufgrund jeglicher Ursache	224	41 (18,3)	112	5 (4,5)	4,08 [1,66; 10,02] < 0,001 AD: 13,8 %

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>f</sup>

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mittlere Veränderung LS Mean [95 %-KI]	N	Mittlere Veränderung LS Mean [95 %-KI]	Mittelwertdifferenz (MD) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>TranQoL – Gesamtscore<sup>g</sup></b>					
Baseline und Woche 48	179	-0,2 [-2,1; 1,7]	88	0,4 [-2,3; 3,1]	-0,6 [-3,8; 2,7] 0,73

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>SF-36-Score<sup>h</sup></b>					
<b>Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 48</b>					
Körperlicher Summenscore (PCS)	210	37 (17,6)	103	11 (10,7)	1,19 [0,99; 1,43] 0,10
Psychischer Summenscore (MCS)	210	40 (19,0)	103	15 (14,6)	1,10 [0,92; 1,33] 0,33
<b>Verschlechterung um ≥ 5 Punkte zu Woche 48</b>					
Körperlicher Summenscore (PCS)	210	76 (36,2)	103	28 (27,2)	1,14 [0,97; 1,34] 0,12
Psychischer Summenscore (MCS)	210	81 (38,6)	103	43 (41,8)	0,95 [0,81; 1,13] 0,57

#### Nebenwirkungen<sup>a</sup>

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	223	216 (96,9)	109	102 (93,6)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	223	37 (16,6)	109	8 (7,3)	2,26 [1,09; 4,69] 0,02 AD: 9,3 %
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	223	70 (31,4)	109	19 (17,4)	1,80 [1,15; 2,83] 0,007 AD: 14,0 %

(Fortsetzung)

<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	223	15 (6,7)	109	1 (0,9)	7,32 [0,98; 54,57] 0,02 AD: 5,8 %
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>					
Malignitäten und prä-maligne Erkrankungen (SMQ)	223	2 (0,9)	109	0	– <sup>c</sup>
<b>Weitere relevante Sicherheitsereignisse<sup>i</sup></b>					
Thromboembolische und thrombophlebitische Ereignisse (SMQ)	223	9 (4,0)	109	1 (0,9)	4,39 [0,57; 33,97] 0,12
Knochen-schmerzen (PT)	223	44 (19,7)	109	9 (8,3)	2,39 [1,23; 4,67] 0,007 AD: 11,4 %
<b>SUE nach SOC/PT mit Inzidenz ≥ 5 % in einem Behandlungsarm bzw. ≥ 1 % und ≥ 10 Personen mit Ereignis in einem Behandlungsarm</b>					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	223	14 (6,3)	109	5 (4,6)	1,36 [0,50; 3,69] 0,53
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT mit Inzidenz ≥ 5 % bzw. ≥ 1 % und ≥ 10 Personen mit Ereignis in einem Behandlungsarm</b>					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	223	15 (6,7)	109	8 (7,3)	0,91 [0,40; 2,08] 0,84
Untersuchungen (SOC)	223	13 (5,8)	109	7 (6,4)	0,91 [0,37; 2,21] 0,83
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	223	11 (4,9)	109	0 (0)	k. A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	223	11 (4,9)	109	1 (0,9)	5,33 [0,70; 40,51] k. A.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen (SOC)	223	10 (4,5)	109	1 (0,9)	4,90 [0,63; 38,06] k. A.
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	223	10 (4,5)	109	1 (0,9)	4,91 [0,64; 37,98] k. A.

- a Auswertungszeitpunkt: Entblindung auf Ebene der teilnehmenden Studienzentren am 1. August 2018 im Rahmen des Datenschnitts vom 7. Januar 2019
- b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- c Die Ereigniszahl ist gering. Die Berechnung relativer Effektschätzer würde keine verlässliche Aussage zulassen.
- d Daten aus dem Dossier Luspatercept Modul 4A vom 27. Juli 2020
- e Screeningphase: 12 Wochen vor Randomisierung
- f Auswertungszeitpunkt: 48-wöchige Behandlungsphase im Rahmen des Datenschnitts vom 11. Mai 2018
- g Der TranQoL-Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Ein höherer Wert repräsentiert eine höhere Lebensqualität.
- h Ein höherer Score repräsentiert eine höhere Lebensqualität.
- i präspezifizierte UEs, welche eine Analyse der Sicherheit erfordern

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; BSC = Best Supportive Care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MSC = Psychischer Summscore; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; PCS = Körperlicher Summscore; PT = Preferred Term; RR = Relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SMQ = Standardised MedDRA Query; TranQoL = Transfusion-dependent Quality of Life Questionnaire; vs. = versus

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

ca. 170 – 300 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: 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.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Luspatercept	90.131,83 € - 120.820,90 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.

##### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Luspatercept	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung	81 €	1	17,4	1.409,40 €

## II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Januar 2021 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. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**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 (β-Thalassämie)**

Vom 21. Januar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Januar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAZ, Nr. 49a vom 31. März 2009), der durch die Bekanntmachung am 17. Dezember 2020 (BAZ AT 12.02.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Luspatercept wie folgt ergänzt:

**Luspatercept**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. Juni 2020):

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.

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

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

**1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Luspatercept ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Fünftes Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im Fünftes Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer β-Thalassämie verbunden ist

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Luspatercept:

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

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

Studie BELIEVE: Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) vs. Placebo + BSC

Studiendesign: doppelblind, randomisiert, Phase III

Datenschnitte: 11. Mai 2018 (Auswertungszeitpunkt: 48-wöchige Behandlungsphase); 7. Januar 2019 (Auswertungszeitpunkt: Zeitpunkt der Entblindung auf Ebene der teilnehmenden Studienzentren am 1. August 2018)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↓	Nachteil im Endpunkt Hospitalisierung.

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. November 2020) sowie dem Amendment, sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Therapieabbrüche aufgrund von UE.

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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

### Mortalität<sup>a</sup>

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Gesamtmortalität</b>					
Todesfälle	224	1 (0,4)	112	1 (0,9)	- <sup>c</sup>

### Morbidität<sup>a</sup>

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Transfusionslast</b>					
Reduktion der EK-Einheiten um $\geq 33$ % mit mindestens zwei EK-Einheiten <sup>d</sup> (ergänzend dargestellt)					
In Woche 13–24 im Vergleich zur Screeningphase <sup>e</sup>	224	48 (21,4)	122	5 (4,5)	4,80 [1,97; 11,72] < 0,001 AD: 16,9 %

### Transfusionsfreiheit $\geq 24$ Wochen

	224	5 (2,2)	112	0	- <sup>c</sup>
--	-----	---------	-----	---	----------------

### Hospitalisierung

Aufgrund jeglicher Ursache	224	41 (18,3)	112	5 (4,5)	4,08 [1,66; 10,02] < 0,001 AD: 13,8 %
----------------------------	-----	-----------	-----	---------	------------------------------------------------

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>f</sup>

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mittlere Veränderung LS Mean [95 %-KI]	N	Mittlere Veränderung LS Mean [95 %-KI]	Mittelwertdifferenz (MD) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>

TranQoL – Gesamtscore<sup>g</sup>



Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mittlere Veränderung LS Mean [95 %-KI]	N	Mittlere Veränderung LS Mean [95 %-KI]	Mittelwertdifferenz (MD) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Baseline und Woche 48	179	-0,2 [-2,1; 1,7]	88	0,4 [-2,3; 3,1]	-0,6 [-3,8; 2,7] 0,73

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>SF-36-Score<sup>h</sup></b>					
<b>Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 48</b>					
Körperlicher Summenscore (PCS)	210	37 (17,6)	103	11 (10,7)	1,19 [0,99; 1,43] 0,10
Psychischer Summenscore (MCS)	210	40 (19,0)	103	15 (14,6)	1,10 [0,92; 1,33] 0,33
<b>Verschlechterung um ≥ 5 Punkte zu Woche 48</b>					
Körperlicher Summenscore (PCS)	210	76 (36,2)	103	28 (27,2)	1,14 [0,97; 1,34] 0,12
Psychischer Summenscore (MCS)	210	81 (38,6)	103	43 (41,8)	0,95 [0,81; 1,13] 0,57

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Nebenwirkungen<sup>a</sup></b>					
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	223	216 (96,9)	109	102 (93,6)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	223	37 (16,6)	109	8 (7,3)	2,26 [1,09; 4,69] 0,02 AD: 9,3 %
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	223	70 (31,4)	109	19 (17,4)	1,80 [1,15; 2,83] 0,007 AD: 14,0 %
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	223	15 (6,7)	109	1 (0,9)	7,32 [0,98; 54,57] 0,02 AD: 5,8 %



Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>					
Malignitäten und prämaligene Erkrankungen (SMQ)	223	2 (0,9)	109	0	– <sup>c</sup>
<b>Weitere relevante Sicherheitsereignisse<sup>i</sup></b>					
Thromboembolische und thrombophlebische Ereignisse (SMQ)	223	9 (4,0)	109	1 (0,9)	4,39 [0,57; 33,97] 0,12
Knochenschmerzen (PT)	223	44 (19,7)	109	9 (8,3)	2,39 [1,23; 4,67] 0,007 AD: 11,4 %
<b>SUE nach SOC/PT mit Inzidenz ≥ 5 % in einem Behandlungsarm bzw. ≥ 1 % und ≥ 10 Personen mit Ereignis in einem Behandlungsarm</b>					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	223	14 (6,3)	109	5 (4,6)	1,36 [0,50; 3,69] 0,53
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT mit Inzidenz ≥ 5 % bzw. ≥ 1 % und ≥ 10 Personen mit Ereignis in einem Behandlungsarm</b>					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	223	15 (6,7)	109	8 (7,3)	0,91 [0,40; 2,08] 0,84
Untersuchungen (SOC)	223	13 (5,8)	109	7 (6,4)	0,91 [0,37; 2,21] 0,83
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	223	11 (4,9)	109	0 (0)	k. A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	223	11 (4,9)	109	1 (0,9)	5,33 [0,70; 40,51] k. A.
Skelettmuskulatur-, Bindege- webs- und Knochenkrankungen (SOC)	223	10 (4,5)	109	1 (0,9)	4,90 [0,63; 38,06] k. A.
Erkrankungen des Nerven- systems (SOC)	223	10 (4,5)	109	1 (0,9)	4,91 [0,64; 37,98] k. A.

a Auswertungszeitpunkt: Entblindung auf Ebene der teilnehmenden Studienzentren am 1. August 2018 im Rahmen des Datenschnitts vom 7. Januar 2019

b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

c Die Ereigniszahl ist gering. Die Berechnung relativer Effektschätzer würde keine verlässliche Aussage zulassen.

d Daten aus dem Dossier Luspatercept Modul 4A vom 27. Juli 2020

e Screeningphase: 12 Wochen vor Randomisierung

f Auswertungszeitpunkt: 48-wöchige Behandlungsphase im Rahmen des Datenschnitts vom 11. Mai 2018

g Der TranQoL-Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Ein höherer Wert repräsentiert eine höhere Lebensqualität.

h Ein höherer Score repräsentiert eine höhere Lebensqualität.

i präspezifizierte UEs, welche eine Analyse der Sicherheit erfordern

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; BSC = Best Supportive Care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MSC = Psychischer Summenscore; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; PCS = Körperlicher Summenscore; PT = Preferred Term; RR = Relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SMQ = Standardised MedDRA Query; TranQoL = Transfusion-dependent Quality of Life Questionnaire; vs. = versus



2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
ca. 170 bis 300 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: 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 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Luspatercept	90 131,83 € – 120 820,90 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Luspatercept	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung	81 €	1	17,4	1 409,40 €

## II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Januar 2021 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. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Luspatercept zur Behandlung einer Beta-Thalassämie 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Juli 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Luspatercept eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 2. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 18. Dezember 2020 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

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

##### **2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"*

##### **2.1.2 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"*

##### **2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.1.4 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept ( $\beta$ -Thalassämie) - Gemeinsamer Bundesausschuss



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept ( $\beta$ -Thalassämie)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Luspatercept
- **Handelsname:** Reblozyl
- **Therapeutisches Gebiet:**  $\beta$ -Thalassämie (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Celgene GmbH
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.11.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.11.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte Januar 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-08-01-D-560)

### Modul 1

(PDF 440,36 kB)

### Modul 2

(PDF 491,54 kB)

### Modul 3

(PDF 1,29 MB)

### Modul 4

(PDF 5,04 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

## Nutzenbewertung

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/574/>

02.11.2020 - Seite 1 von 3

### Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1.49 MB)

### Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 169.49 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.11.2020
  - Mündliche Anhörung: 07.12.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.11.2020 **per E-Mail** 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:

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

(Word 155.50 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 **23.11.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Luspatercept - 2020-08-01-D-560*). 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 beigefügt 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 wird am 07.12.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.11.2020 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Januar 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

**Letzte Änderungen** | als **RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.12.2020 um 11:00 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
Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe	23.11.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.11.2020
bluebird bio (Germany) GmbH	23.11.2020
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	23.11.2020

### 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
<b>Celgene GmbH/ Bristol-Myers Squibb</b>						
Kupas, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Graz, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hofmann-Xu, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Feghelm, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>bluebird bio (Germany) GmbH</b>						
Rancea, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Czerwensky, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</b>						
Cario, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der Celgene GmbH

Datum	23. November 2020
Stellungnahme zu	Luspatercept / Reblozyl® im Anwendungsgebiet A, Beta-Thalassämie (Vorgangsnummer 2020-08-01-D-561)
Stellungnahme von	Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

### Hintergrund und Inhalte der Stellungnahme

Die vorliegende Stellungnahme der Celgene GmbH, einem verbundenen Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe (im Folgenden Celgene), bezieht sich auf das Anwendungsgebiet (AWG) der transfusionsabhängigen Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist.

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

Inhaltlich fokussiert sie sich auf die folgenden allgemeinen Aspekte der G-BA-Bewertung:

- **Patientenrelevanz des Endpunkts *Reduktion der Transfusionslast*:** Celgene ist weiterhin der Auffassung, dass die in BELIEVE erhobenen und im Dossier dargestellten Endpunkte in ihrer Operationalisierung patientenrelevant und als solche in der Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens zu berücksichtigen sind.
- **Methodik der statistischen Auswertungen:** Celgene ist weiterhin der Auffassung, dass die im Dossier dargestellten statistischen Auswertungen eine adäquate Bewertungsgrundlage für den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Luspatercept liefern.

Im zweiten Teil der vorliegenden Stellungnahme finden sich Anmerkungen zu spezifischen Aspekten der G-BA-Bewertung hinsichtlich verschiedener Endpunkte und des Studiendesigns, darunter fallen:

- Ergänzende Auswertungen zur gesundheitsbezogenen (SF-36) und krankheitsspezifischen Lebensqualität (TranQol)
- Bewertung des Sicherheitsprofils von Luspatercept
- Stand der finalen statistischen Analysepläne
- Klarstellung der Gründe für den Studienabbruch

In der Gesamtbetrachtung ist aus Sicht von Celgene für Patienten im AWG unverändert ein Zusatznutzen für Luspatercept quantifizierbar, da eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erzielt wird, insbesondere hinsichtlich der Verbesserung der klinischen Grunderkrankung, welche sich direkt in der Vermeidung von Transfusionen widerspiegelt und ein besseres Management der Erkrankung und Vermeidung transfusionsassoziierter Komplikationen bedeutet.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Patientenrelevanz des Endpunkts Reduktion der Transfusionslast</b></p> <p>Der G-BA bewertet in der vorliegenden Nutzenbewertung zu Luspatercept die Endpunkte Reduktion der Transfusionslast und den damit verbundenen Endpunkt Transfusionsfreiheit als nicht per se patientenrelevant, da sie keine Aussagen über eine langfristige Vermeidung von Transfusionen im Sinne einer Transfusionsunabhängigkeit erlauben. Entsprechend berücksichtigt der G-BA die Ergebnisse auch nicht in der Nutzenbewertung.</p> <p>Diese Einschätzung teilt Celgene nicht. Im Dossier zur Nutzenbewertung von Luspatercept wurde die Patientenrelevanz dieser Endpunkte umfassend dargelegt. Bei der Bewertung der Patientenrelevanz spielen folgende Aspekte eine besondere Bedeutung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Beta-Thalassämie basiert auf einem genetischen Defekt im <math>\beta</math>-Globin-Gen, der eine reduzierte bzw. fehlende Produktion des Sauerstoff-transportierenden Hämoglobins (Hb) und eine ineffektive Erythropoese bedingt [1].</li> <li>• Die daraus resultierende Anämie ist das entscheidende hämatologische Symptom, das im Zentrum der Grunderkrankung und den Folgekomplikationen bei der Beta-Thalassämie steht.</li> <li>• Bei unzureichender Behandlung der Anämie manifestiert sich eine schwere Grunderkrankung, die durch Leber- und Milzvergrößerung, Wachstumsstörung, Skelettveränderungen, extramedulläre Blutbildungsherde (z. B. paravertebral mit Kompressionssymptomen), Knochenerkrankungen (Osteopenie / Osteoporose-Syndrom), Thrombosen/Embolien und Cholezystolithiasis gekennzeichnet sein kann [1, 2].</li> </ul>	<p><i>Transfusionslast</i></p> <p>Die Transfusionslast ist in der Studie BELIEVE definiert als Anzahl transfundierter EK-Einheiten pro definiertem Zeitintervall. Die Gabe von EK-Transfusionen erfolgt in der Studie BELIEVE nach Ermessen des Prüfpersonals bei niedrigen Hb-Werten, mit Anämie assoziierten Symptomen oder Komorbiditäten. Für jede Person wurde individuell ein Prä-Transfusions-Grenzwert auf Basis der Transfusionslast 24 Wochen vor Randomisierung festgelegt. Die Reduktion der Transfusionslast um <math>\geq 33\%</math> und mit einer Reduktion von mindestens zwei EK-Einheiten innerhalb des Zeitraumes von Woche 13 – 24 ist in der Studie BELIEVE der primäre Endpunkt.</p> <p>Der transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie liegt eine durch die deutlich reduzierte Produktion von funktionsfähigem <math>\beta</math>-Globin verursachten Anämie zugrunde, die häufige und lebenslange EK-Transfusionen erforderlich macht. Die erforderlichen Transfusionen können bei den Patienten trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.</p> <p>Alleine die Reduktion der Transfusionshäufigkeit wird nicht <i>per se</i> als patientenrelevant erachtet, da sie keine Aussagen über eine langfristige Vermeidung von Transfusionen im Sinne einer Transfusionsunabhängigkeit erlaubt. Die Vorteile, die sich aus einer geringeren Anzahl von Transfusionen ergeben, sollten sich auch in den Endpunktekategorien Morbidität und der Lebensqualität widerspiegeln. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer keine Validierung der Transfusionslast als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Der Endpunkt Transfusionslast wird weder als ein</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die meisten Patienten im AWG ist daher bislang eine lebenslange Therapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) erforderlich.</li> <li>• Die Transfusionstherapie ist bei der Beta-Thalassämie so konzipiert (Menge EK und Frequenz der Gabe), dass ein Basis-Hb-Wert von 9,5 – 10 g/dl nicht unterschritten wird. Oberhalb dieses Hb-Schwellenwertes können Symptome einer ausgeprägten Anämie vermieden und zugleich die körpereigene ineffektive Erythropoese unterdrückt werden. Damit ermöglicht die regelmäßige Transfusionstherapie Patienten im vorliegenden AWG eine weitestgehend normale körperliche Entwicklung, verhindert den frühen Tod der Patienten und überführt ihre Erkrankung in einen chronischen Zustand.</li> <li>• Die dauerhafte Transfusionstherapie geht allerdings mit dem Risiko psychosozialer und klinischer Komplikationen einher. Die parenterale Eisenzufuhr mit EK-Transfusionen bedingt eine sich schleichend manifestierende sekundäre Eisenüberladung. Diese stellt trotz einer Kombination der Transfusionstherapie mit Eisenchelatoren immer noch eine wesentliche klinische Herausforderung bei der Behandlung der Beta-Thalassämie dar. Die Folgeerkrankungen der sekundären Eisenüberladung sind vielfältig, wie z. B. Kardiomyopathie, Hepatopathie, Fibrose, endokrine Erkrankungen, Wachstumsstörungen oder Knochenerkrankungen [3, 4].</li> <li>• Für die Patienten und behandelnden Ärzte bedeutet dies einen ständigen Drahtseilakt zwischen einer adäquaten Vermeidung der Anämie und einer Minimierung der transfusionsbedingten Eisenüberladung.</li> </ul>	<p>unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.</p> <p><i>Transfusionsfreiheit</i></p> <p>Der Endpunkt Transfusionsfreiheit ist definiert als Zeitraum ohne Erhalt von EK-Transfusionen über eine bestimmte Dauer innerhalb des Studienverlaufs. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen zu verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit zwischen Studienwoche 1 bis 48 vorgelegt.</p> <p>Der transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie liegt eine durch die deutlich reduzierte Produktion von funktionsfähigem <math>\beta</math>-Globin verursachten Anämie zugrunde, die häufige und lebenslange EK-Transfusionen erforderlich macht. Die erforderlichen Transfusionen können bei den Patienten trotz einer Eiseneleminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.</p> <p>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 gleichzeitigem Verzicht auf EK-Transfusionen erreicht wird.</p> <p>Hinsichtlich der Auswertungen zu den verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit wird für die vorliegende Bewertung eine Transfusionsfreiheit von <math>\geq 24</math> Wochen als maßgeblicher Zeitraum angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) ausgehen zu können. Somit kann die</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Heilung, d. h. die lebenslange Vermeidung der Anämie bei gleichzeitig dauerhafter Transfusionsfreiheit ist bislang nur durch eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) oder der daraus abgeleiteten Gentherapie mit Betibeglogene Autotemcel möglich. Diese Verfahren kommen u. a. aufgrund der Invasivität dieser Maßnahmen und hoher Komplikations- und Mortalitätsraten bei Erwachsenen sowie, im Fall der Gentherapie, eines noch nicht vollständig bekannten Langzeit-Sicherheitsprofils für nur sehr wenige Patienten im AWG in Frage.</li> <li>• Es besteht somit ein großer medizinischer Bedarf nach wenig invasiven, gut verträglichen und sicheren Arzneimitteln, die eine verbesserte klinische Kontrolle der Grunderkrankung und sekundären Eisenüberladung ermöglichen. Eine Reduktion der Transfusionslast und somit Minimierung der transfusionsassoziierten klinischen und psychosozialen Risiken ermöglicht eine beträchtliche Verbesserung der langfristigen Kontrolle des Gesundheitszustands der Patienten im vorliegenden AWG.</li> <li>• Luspatercept kann die patienteneigene Erythropoeseleistung fördern, sodass ein Basis-Hb-Wert von 9,5 – 10 g/dl längerfristig bei gleichzeitig weniger EK-Transfusionen gehalten werden kann, sodass das Risiko Anämie-bedingter aber auch transfusionsbedingter schwerwiegender Folgekomplikationen reduziert werden kann.</li> </ul>	<p>Transfusionsfreiheit von <math>\geq 24</math> Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p> <p>Eine Transfusionsfreiheit von <math>\geq 24</math> Wochen wurde im Interventionsarm bei fünf Patienten und im Kontrollarm bei keinem Patienten beobachtet. Daten zur Transfusionsfreiheit über den gesamten Studienzeitraum liegen nicht vor.</p> <p>Auf Basis der Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit von <math>\geq 24</math> Wochen lässt sich hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) kein statistisch belastbarer Unterschied feststellen</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Die Reduktion der Transfusionslast bedeutet zum einen eine adäquate Kontrolle der Anämie, d. h. Aufrechterhaltung des Hb-Spiegels über einem klinisch relevanten Schwellenwert, der Anlass zu einer EK-Transfusion darstellen sowie klinische Komplikationen verursachen würde, und zum anderen die Vermeidung von Folgekomplikationen, die nach Transfusionen auftreten können, insbesondere der Eisenüberladung. Damit ist jede Reduktion von EK-Transfusionen patientenrelevant.</b></li><li>• Auch die EMA (<i>European Medicines Agency</i>) bewertet die Notwendigkeit für EK-Transfusionen und die damit verbundenen Komplikationen neben der schweren Anämie als Ursache für die lebensbedrohliche und eine chronische Invalidität nach sich ziehende vorliegende Erkrankung [5].</li></ul> <p><b>Seitens des IQWiG und des G-BA wurde die grundsätzliche Rationale für die Patientenrelevanz der Vermeidung von Transfusionen in vorangegangenen Verfahren bereits in großen Teilen aufgeführt und anerkannt [6-9].</b></p> <p>Auch stellt der G-BA in der vorliegenden Nutzenbewertung fest, dass gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV der Nutzen eines Arzneimittels der „patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes [...]“ ist. Im vorliegenden AWG wird der Gesundheitszustand des Patienten zum einen durch die schwere Anämie, welche die Grunderkrankung der Beta-Thalassämie bedingt, und zum anderen durch die Notwendigkeit für EK-Transfusionen und den damit verbundenen transfusionsassoziierten Folgekomplikationen, insbesondere die sekundäre Eisenüberladung, bestimmt.</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Zudem bedeutet die Reduktion der Transfusionslast, die auch in einer temporären Transfusionsfreiheit Ausdruck finden kann, für die Patienten und ärztlichen Einrichtungen eine deutliche Zeitersparnis. Für die Patienten spielt zusätzlich die Möglichkeit, aktiv gegen die Erkrankung vorzugehen und somit auch langfristig das Management der Erkrankung zu verbessern eine große Rolle, die sich positiv auf das Befinden der Patienten auswirken kann.</li><li>• Darüber hinaus bedeutet die Reduktion der Transfusionslast bis hin zur temporären Transfusionsfreiheit vor allem auch für die Gesellschaft die Einsparung von begrenzt verfügbaren Blutkonserven (hier: EK).</li></ul> <p>Dies unterstreicht auch die Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, welche die klinische und gesellschaftliche Notwendigkeit einer Einsparung und damit einhergehend eines restriktiven Einsatzes von EK fordert [10]. Im Rahmen eines adäquaten Patient-Blood-Managements ist vor jeder Substitutionsbehandlung mit Blutprodukten zu prüfen, „ob andere Maßnahmen geeignet sind, chronische oder akute Mangelzustände zu beheben“ [11].</p> <p><i>Operationalisierung und Patientenrelevanz der dargestellten Analysen zur Reduktion der Transfusionslast in BELIEVE</i></p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte wird die Bewertung eines patientenrelevanten Nutzens von neuen Behandlungsoptionen im vorliegenden AWG somit insbesondere anhand der folgenden beiden Parameter bestimmt:</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• einer stabilen Aufrechterhaltung des Hb-Spiegels als Maß für die aktive Verbesserung der Erythropoese und damit Vermeidung der Grunderkrankung (Anämie) und</li> <li>• einer Minimierung des Transfusionsbedarfs, um insbesondere langfristige Folgekomplikationen wie die Eisenüberladung zu reduzieren, d. h. eine langfristige Verringerung von transfusionsbedingten Nebenwirkungen zu erreichen.</li> </ul> <p>Im Nutzendossier für Luspatercept wurden dazu umfängliche Analysen aus der Studie BELIEVE, insbesondere in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 Morbidität – Reduktion der Transfusionslast und Abschnitt 4.3.1.3.1.3 Morbidität – Transfusionsfreiheit, berichtet. Auswertungen zur Reduktion der Transfusionslast umfassten dabei u. a. Analysen der Anteile an Patienten mit einer klinisch relevanten Reduktion der Transfusionslast um mindestens 33 % bzw. 50 % über einen Zeitraum von jeweils 12 oder 24 Wochen (vgl. Hauptanalysen in Tabelle 4-22 in Modul 4 A) sowie Analysen der mittleren Änderung der Transfusionslast und -häufigkeit und maximalen Streckung eines transfusionsfreien Intervalls (vgl. Tabelle 4-26 bis Tabelle 4-28 in Modul 4 A sowie Tabelle 4 der Stellungnahme). Basierend auf den verschiedenen Auswertungen, die den Nutzen von Luspatercept hinsichtlich einer Vermeidung von EK-Transfusionen aus verschiedenen Perspektiven beleuchten, zeigte sich ein robuster, über alle Auswertungen hinweg bestätigter, deutlicher klinisch relevanter und patientenrelevanter Vorteil von Luspatercept.</p> <p>In der Stellungnahme sind zudem auch weitere Auswertungen zu den Patienten mit einer klinisch relevanten Reduktion der Transfusionslast (analog zur dargestellten Hauptanalyse in Modul 4 A) und zur mittleren Änderung der Transfusionslast und -häufigkeit bis zum Zeitpunkt der Entblindung ergänzt, die den bereits beobachteten klinisch relevanten</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorteil von Luspatercept bis Woche 48 bestätigen (Grenzen der 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g liegen für alle Analysen deutlich und vollständig außerhalb des Grenzwerts für klinisch relevante Effekte von <math>\pm 0,2</math>; s. Tabelle 2 und Tabelle 4 der Stellungnahme).</p> <p><b>Alle Auswertungen zur Transfusionslast liefern somit konsistente, klinisch relevante Ergebnisse zugunsten von Luspatercept und bilden aus Sicht von Celgene den patientenrelevanten Nutzen von Luspatercept im Kontext des vorliegenden AWG adäquat ab.</b></p> <p>Durch die Festlegung eines Hb-Grenzwertes hinsichtlich der Indikationsstellung für eine erneute EK-Transfusion ist zusätzlich zur Kontrolle der Anämie die Suppression der körpereigenen ineffektiven Erythropoese bei gleichzeitiger Reduktion der Transfusionslast sichergestellt. Ergänzend berichtete Analysen zum Hb-Spiegel im Studienverlauf unterstützen dies (vgl. Tabelle 4-29 in Modul 4 A und Abbildung 3 der Stellungnahme).</p> <p>Ebenso zeigen die Ergebnisse zur Reduktion der Eisenüberladung einen positiven Trend hinsichtlich einer Normalisierung des Eisenhaushalts durch die Einsparung von EK-Transfusionen. Im Zeitraum bis zur Entblindung (für diese Stellungnahme ergänzend berichtet) zeigte sich unter Luspatercept ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil hinsichtlich der Reduktion des Serum-Ferritin-Spiegels im Vergleich zum Kontrollarm:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LS-MWD: -354,03 (95 %-KI: [-498,61; -209,45]), <math>p &lt; 0,001</math></li> <li>• SMD in Form von Hedges' g: -0,56 (95 %-KI: [-0,80; -0,33]).</li> </ul> <p>Bezogen auf die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens i. S. d. AM-NutzenV stellt die Reduktion der Transfusionslast somit eine</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes dar, da sowohl die Anämie adäquat kontrolliert wird als auch transfusionsassoziierte Beeinträchtigungen und Komplikationen verringert werden.</p> <p>An diese Rationale anschließend, stellt auch das Erreichen einer Transfusionsfreiheit über einen definierten Zeitraum, d. h. die maximal zu erreichende Reduktion der Transfusionslast, einen patientenrelevanten Therapieerfolg dar und ist auch als solcher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, Tabelle 4 dokumentiert die absoluten Veränderungen.</p> <p>Hinsichtlich der Patientenrelevanz der konkreten Operationalisierungen der Transfusionsfreiheit im vorliegenden Fall merkt der G-BA an, dass die gewählten präspezifizierten Zeiträume von 6, 8 und 12 Wochen zu kurz seien, um eine langfristige Vermeidung von Transfusionen im Sinne einer Transfusionsunabhängigkeit abzubilden. Auch diesbezüglich verweist Celgene auf die oben ausgeführte Begründung zur Reduktion der Transfusionslast als primäres Therapieziel für einen Großteil der Patienten im AWG. Gemäß Leitlinienempfehlungen werden Patienten mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie alle 2 – 4 Wochen transfundiert [12, 13]. Das Erreichen einer Transfusionsfreiheit über mindestens 8 Wochen, wie in BELIEVE untersucht, entspricht somit bei einem regelmäßig transfundierten Patienten einer Verdopplung (bei einem Transfusionsintervall von 4 Wochen zur Baseline) bis hin zu einer Vervierfachung (bei einem Transfusionsintervall von 2 Wochen zur Baseline) des Transfusionsintervalls. Bezogen auf eine lebenslange Therapie und der damit verbundenen kumulativ zunehmenden Eisenüberladung, sowie den psychosozialen und zeitlichen Einschränkungen durch dauerhafte Transfusionen ist dieser Effekt umso mehr als patientenrelevant anzusehen.</p> <p>In den Analysen zur Transfusionsfreiheit über 12 und auch den hier in der Stellungnahme ergänzten Analysen über 24 Wochen erreichte</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zudem keiner der Patienten im Kontrollarm dieses Ereignis. Unter Luspatercept waren es 9 bzw. 4 Patienten, die dieses Therapieziel bis Woche 48 bzw. bis zur Entblindung erreichten (siehe auch Tabelle 2).</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Im vorliegenden AWG der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie stellen die effektive Kontrolle der auf Basis einer ineffektiven Erythropoese entstandenen Anämie und die Reduktion der Transfusionslast und somit Vermeidung transfusionsassoziierter Folgekomplikationen, das vorrangige patientenrelevante Therapieziel dar. Dieses sollte aus Sicht von Celgene auch als solches in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>In der Studie BELIEVE wurde dieses Therapieziel insbesondere durch den Endpunkt Reduktion der Transfusionslast abgebildet, welcher als wichtigste Analysen zur Bewertung der Wirksamkeit von Luspatercept präspezifiziert und auch im Rahmen der Zulassung von der EMA als Beleg für den erheblichen medizinischen Nutzen und damit als Grundlage für die Zulassung herangezogen wurde.</p> <p>Durch die gezielte Unterstützung der körpereigenen Erythropoese durch Luspatercept kommt es zu einer anhaltenden Kontrolle der Anämie, ohne gleichzeitig das Risiko für Thalassämie-typische Komplikationen zu erhöhen. Durch Luspatercept kann die Beta-Thalassämie (Grunderkrankung und transfusionsassoziierte Folgeerkrankungen) langfristig besser kontrolliert werden. Dieser patientenrelevante Effekt zeigt sich in verschiedenen Auswertungen zur Reduktion der Transfusionslast und -häufigkeit, sowie daraus abgeleiteten Analysen einer temporären Transfusionsfreiheit.</p>	

## Methodik der statistischen Auswertungen

Der G-BA kommt in seiner Nutzenbewertung zu dem Schluss, dass mit Ausnahme des Endpunkts krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand des TranQoL-Gesamtscores, keiner der berichteten Endpunkte zu einem bewertbaren Ergebnis führt. Dies beruht vor allem darauf, dass aus Sicht des G-BA keine geeigneten Effektschätzer unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors (Region Nordamerika und Europa vs. Mittlerer Osten und Nordafrika vs. Asien/Pazifik) vorliegen, die eine Bewertung der jeweiligen Endpunkte ermöglichen. Aus Sicht des G-BA werden post-hoc durchgeführte unstratifizierte Analysen, z. B. die Berechnung eines relativen Risikos (RR), im Fall einer stratifiziert randomisierten Studie mit a priori geplanten stratifizierten Auswertungen als nicht adäquat angesehen. Zudem wird das Fehlen eines Dokuments zur Planung und Spezifikation der post-hoc Auswertungen bemängelt und die Darstellung von Odds Ratios (OR) als relative Effektschätzer kritisiert. Des Weiteren stellt der G-BA die Eingrenzung des Auswertungszeitraums auf 48 Wochen in Frage.

Nachfolgend werden die vom G-BA genannten Aspekte (1. – 4.) einzeln von Celgene adressiert:

### *1. Berechnung von stratifizierten Effektschätzern im Fall einer randomisierten stratifizierten Studie*

Celgene stimmt zu, dass im Fall einer stratifiziert randomisierten Studie die Berechnung von Effektschätzern stratifiziert erfolgen sollte, wenn diese a priori so geplant wurde. Für Endpunkte mit kleinen Ereignis- bzw. Patientenzahlen, bspw. im Rahmen der Auswertungen von unerwünschten Ereignissen (UE) auf Ebene der Systemorganklassen (SOC, *system organ class*) und bevorzugten Begriffe (PT, *preferred term*) oder im Rahmen von Subgruppenanalysen, kann eine stratifizierte Berechnung limitiert sein und wird daher nicht regelhaft durchgeführt.

Im vorliegenden Fall wurden lediglich stratifizierte Analysen für das OR und zugehörige p-Werte im statistischen Analyseplan (SAP)

Primärer Endpunkt der Studie BELIEVE ist die Reduktion der Transfusionslast um  $\geq 33\%$  EK-Einheiten mit mindestens zwei EK-Einheiten in Woche 13-24 im Vergleich zur Screeningphase. Weiterhin werden in der Studie u.a. Endpunkte der Kategorien Morbidität (Transfusionsfreiheit, Hospitalisierung, weitere Endpunkte zur Transfusionslast), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Auswertungen zu unstratifizierten relativen Risiken vor, d. h. ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsvariable Region. Diese Auswertungen werden aufgrund der durchgeführten Stratifizierung im

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>präspezifiziert, die auch im Dossier als solche berichtet wurden. In den nachgereichten Analysen sind nun auch die stratifiziert berechneten RR für patientenrelevante Endpunkte berichtet (siehe Tabelle 2).</p> <p><b>Insgesamt zeigt sich ein konsistentes Bild zwischen den bereits im Dossier dargestellten und mit der Stellungnahme ergänzten Analysen. Eine abweichende Bewertung basierend auf den stratifiziert berechneten RR im Vergleich zu den im Dossier dargestellten, unstratifiziert berechneten RR ergibt sich für keinen der berichteten Endpunkte.</b></p> <p>Aus Sicht von Celgene ist somit eine Bewertung des Zusatznutzens basierend bereits auf den im Dossier präsentierten Auswertungen, ebenso wie in der ergänzten Gesamtschau, für alle berichteten Endpunkte uneingeschränkt möglich.</p> <p><i>2. Post-hoc Auswertungen in der Nutzenbewertung</i></p> <p>Im Nutzendossier für Luspatercept sind eine Reihe an AMNOG-Analysen beschrieben, die sich nicht im Studienbericht wiederfinden und auch nicht im SAP von BELIEVE präspezifiziert waren (vom G-BA sogenannte „post-hoc Auswertungen“). Der G-BA kritisiert, dass ein Dokument zur Planung und Spezifikation dieser Auswertungen nicht vorliegt.</p> <p>In diesem Zusammenhang möchte Celgene erklären:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die im Nutzendossier von Luspatercept dargestellten Analysen, die sich weder im SAP noch dem Studienbericht der Studie BELIEVE wiederfinden, wurden basierend auf den Anforderungen der Dossievorlage des G-BA (Anlage II.6 zum 5. Kapitel der VerfO) angefertigt, um dessen formalen Anforderungen an die</li> </ul>	<p>Rahmen der randomisierten Studie als nicht adäquat angesehen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen zu stratifizierten relativen Risiken vorgelegt, die entsprechend für die vorliegende Bewertung herangezogen werden.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Evidenzdarstellung zu entsprechen. Im vorliegenden Fall bezieht sich dies insbesondere auf die RR, welche im SAP und Studienbericht nicht als relevante Parameter präspezifiziert wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Dokument zur Planung und Spezifikation dieser Analysen für das Nutzendossier ist aus Sicht von Celgene weder gefordert noch zwingend notwendig, da sich die Anforderungen aus der Dossiervorlage ergeben und damit präspezifiziert sind.</li> </ul> <p>Darüber hinaus hat Celgene, den Anforderungen der Dossiervorlage folgend, auch OR als Effektschätzer berechnet. Die Relevanz dieses Effektschätzers für die Nutzenbewertung stellt der G-BA in Frage. Nur bei sehr geringen Ereigniszahlen könne das OR als Approximation des RR genutzt werden. Celgene möchte betonen, dass dies einerseits bei einigen Endpunkten in der Studie BELIEVE der Fall ist und Celgene andererseits die Relevanz von OR anderen Effektschätzern gegenüber nicht favorisiert hat, sondern vielmehr den Zusatznutzen auf dem RR abgeleitet hat und das OR wegen der formalen Anforderungen des Dossiers dargestellt hat.</p> <p><i>3. Wahl des Beobachtungszeitraums von Woche 1 – 48</i></p> <p>Die Studie BELIEVE umfasst verschiedene Behandlungsphasen (s. dazu auch Abbildung 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre doppelblinde Behandlungsphase (Woche 1 – 48) [abgeschlossen zum primären Datenschnitt vom 11.05.2018]: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vergleichende, doppelblinde Studienphase</li> <li>○ Primärer Auswertungszeitraum für BELIEVE [vollständig im Dossier vorliegend als Hauptanalysen zum Zeitpunkt des</li> </ul> </li> </ul>	<p>Die Studie BELIEVE beinhaltet eine 12-wöchige Screening-Phase, eine bereits abgeschlossene 48-wöchige Behandlungsphase sowie eine Langzeit-Behandlungsphase, in der Patienten nach Ermessen des Prüfarztes gemäß initialer Zuteilung weiter behandelt wurden. Die Langzeitbehandlungsphase endete nachdem alle Patienten die 48-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatten. Anschließend erfolgte die Entblindung der Studie. In der noch laufenden offenen Extensionsphase wurden Patienten aus beiden Studienarmen mit Luspatercept + BSC weiter behandelt. Zum Zeitpunkt der Entblindung</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Datenschnitts vom 11.05.2018], da keine Aspekte, die eine Verzerrung der Ergebnisse verursachen könnten, vorliegen und der Analysezeitraum bis Woche 48 gemäß den Anforderungen des G-BA zu Studienlängen bei chronischen Erkrankungen von mindestens 24 Wochen einen ausreichend langen Zeitraum zur Bewertung des Therapieeffekts darstellt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doppelblinde Langzeitbehandlungsphase [abgeschlossen; vollständig enthalten im Datenschnitt vom 07.01.2019]: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ vergleichende, doppelblinde Studienphase nach Selektion geeigneter Patienten für die Weiterbehandlung gemäß initialer Zuteilung nach Ermessen des Prüfarztes in Woche 48</li> <li>○ im Dossier nicht gewählt als Hauptanalyse, da der Einfluss einer subjektiven Selektion der Patienten zu Woche 48 zu Unsicherheiten der Ergebnisse führen kann – auch der G-BA weist auf diese Unsicherheit hin, insbesondere da keine spezifischen Kriterien für die Auswahl der Patienten vorlagen</li> <li>○ Ende der doppelblinden Langzeitbehandlungsphase: Zeitpunkt der Entblindung auf Ebene der teilnehmenden Zentren am 01.08.2018</li> <li>○ neu für die Stellungnahme ergänzt wurden Auswertungen bis zu diesem Analysezeitpunkt vom 01.08.2018 aus dem Datenschnitt vom 07.01.2019 (siehe Tabelle 2 und <b>Tabelle 3</b>)</li> </ul> </li> <li>• Offene Extensionsphase [laufend]: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nicht vergleichende, offene Studienphase zur Behandlung mit Luspatercept</li> </ul> </li> </ul>	<p>wechselten 84,4 % der Patienten des ursprünglich zugeteilten Kontrollarms auf eine Behandlung mit Luspatercept + BSC.</p> <p>Für die Studie liegen insgesamt drei Datenschnitte vor (11. Mai 2018, 7. Januar 2019, 1. Juli 2019). Bei dem ersten Datenschnitt vom 11. Mai 2018 handelt es sich um die a priori geplante primäre Analyse. Zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts waren 81,2 % Patienten des Interventionsarm und 78,0 % der Patienten des Kontrollarms unter Therapie. Es liegen jedoch keine Angaben zum Anteil der Patienten vor, die zum Zeitpunkt des Abschlusses der 48-wöchigen Behandlungsphase nach Ermessen des Prüfarztes die Behandlung abbrechen. Die späteren Datenschnitte wurden im Rahmen des Zulassungsprozesses von der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) nachgefordert. Basierend auf dem zweiten Datenschnitt vom 7. Januar 2019 legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Auswertungen zum Zeitpunkt der Entblindung auf Ebene der teilnehmenden Zentren, die am 1. August 2018 stattfand, vor. Diese Auswertung wird für die vorliegende Bewertung aufgrund des längeren Beobachtungszeitpunktes herangezogen. Spätere Auswertungszeitpunkte basieren auf nicht-vergleichenden Daten und werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten, die ursprünglich der Placebo-Behandlung zugeteilt waren, durften in die offene Extensionsphase übergehen und mit Luspatercept behandelt werden</li> <li>○ Ende der offenen Extensionsphase: Zeitpunkt, an dem der letzte Patient, der ursprünglich Luspatercept zugeordnet wurde, 5 Jahre damit behandelt wurde oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen hat</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Posttreatment-Follow-up-Phase [laufend]:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nachbeobachtungsphase für Therapieabbrecher nach Vollendung der 48 Wochen Behandlungsphase, der Langzeitbehandlungsphase oder offenen Extensionsphase</li> </ul> </li> </ul> <p>Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts vom 11.05.2018 (dargestellte Hauptanalysen in Modul 4 A) hatten bereits alle Patienten die 48 Wochen primäre doppelblinde Behandlungsphase vollständig abgeschlossen. Für alle Patienten lagen demnach bereits vollumfängliche Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept bezogen auf den Analysezeitraum mit der höchsten Validität und Aussagekraft vor.</p> <p>Abweichend davon fordert der G-BA in der Nutzenbewertung einen weiteren Analysezeitpunkt, der den vollständigen Zeitraum aus Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase bis zur Entblindung umfassen solle. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts vom 07.01.2019 waren alle Patienten und Behandler bereits entblindet, d. h. auch die Langzeitbehandlungsphase war vollständig abgeschlossen. Die mit dieser Stellungnahme ergänzten Analysen bis zur Entblindung basieren somit auf diesem Datenschnitt und beziehen sich auf den Analysezeitraum bis zum 01.08.2018, d. h. dem Zeitpunkt der</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entblindung auf Ebene der teilnehmenden Zentren bzw. dem Ende der Langzeitbehandlungsphase (s. Tabelle 2 und <b>Tabelle 3</b>).</p> <p>Aus Sicht von Celgene stellt jedoch weiterhin der Analysezeitraum Woche 1 – 48 mit Datenschnitt vom 11.05.2018 eine adäquate Evidenz dar, da für diesen Zeitraum eine Verzerrung durch eine potentiell subjektive Selektion der Patienten ausgeschlossen und gleichzeitig eine vollumfängliche Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept möglich ist. Daher wurden auch im Dossier die Auswertungen für diesen Analysezeitraum präsentiert.</p> <p>Darüber hinaus ist es auch aus Sicht von Celgene sinnvoll, insbesondere für die Langfristigkeit der Reduktion der Transfusionslast, auch auf die Ergebnisse des letzten Datenschnitts vom 01.07.2019 zurückzugreifen. Im Dossier sind entsprechende Auswertungen zur maximalen Streckung eines Transfusionsintervalls und Swimmer-Plots der Intervalle mit reduzierter Transfusionslast dargestellt, die die anhaltende Wirksamkeit von Luspatercept unterstreichen (siehe auch Abbildung 2). In der Gesamtschau der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Luspatercept liefern diese Auswertungen entsprechend wertvolle ergänzende Informationen und sollten nicht unberücksichtigt bleiben. Gleichwohl stimmt Celgene dem G-BA zu, dass vergleichende Daten nach der Entblindung nicht mehr vorliegen</p> <p><b>Insgesamt ergibt sich ein konsistentes Bild zwischen dem ergänzten Analysezeitraum zu den bereits im Dossier dargestellten Daten bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept. Lediglich für die Gesamtrate der schwerwiegenden UE (SUE) sowie einzelne SOC und PT zeigten sich abweichend vom Analysezeitraum bis Woche 48 bei den Ergebnissen bis zur Entblindung statistisch signifikante Unterschiede zwischen den</b></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Behandlungsarmen, die jedoch in ihrem Ausmaß als geringfügig einzustufen sind.</b></p> <p><i>4. Informationen zum Patientenfluss</i></p> <p>Zusätzliche Informationen zum Patientenfluss zum primären Auswertungszeitpunkt Woche 48 sowie weiteren Auswertungszeitpunkten und Datenschnitten sind in Abbildung 1 und Tabelle 1 berichtet.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept kann basierend auf den im Dossier dargestellten Ergebnissen des Studienzeitraums Woche 1 – 48 (Datenschnitt vom 11.05.2018) erfolgen. Ergänzend berichtete Ergebnisse der stratifizierten RR sowie Auswertungen bis zur Entblindung der Studienzentren am 01.08.2018 zeigen konsistente Ergebnisse und unterstreichen somit den beobachteten Effekt von Luspatercept in den ersten 48 Wochen der Behandlung. Die Ergebnisse der Behandlungsphase bis Woche 48 sind somit für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens geeignet. Aus Sicht von Celgene liefern zudem auch die Ergebnisse des letzten vorliegenden Datenschnitts vom 01.07.2019 wertvolle Informationen zur Nachhaltigkeit der Effekte von Luspatercept. Dies sollte in der Gesamtschau zum Zusatznutzen Berücksichtigung finden.</p> <p>Die zusätzlich zum Studienbericht dargestellten Analysen im Dossier ergeben sich aus den Anforderungen der Dossievorlage und sind damit durch diese präspezifiziert. Ein weiterer Analyseplan dazu existiert nicht.</p>	<p><a href="#">Es wird auf die vorangehende Kommentierung zu „3. Wahl des Beobachtungszeitraums von Woche 1 – 48“ verwiesen.</a></p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unter der Annahme, dass die Ergebnisse der Datenschnitte vom 07.01.2019 und 01.07.2019 nicht primär für die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept relevant sind, wurden in Modul 5 alle durchgeführten und im Dossier dargestellten Analysen als Ergebnisoutputs beigelegt. Zur besseren Transparenz ist der Stellungnahme ein Ad-hoc-Bericht zur Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept mit allen drei bisher durchgeführten Datenschnitten beigelegt.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 33	<p><b>Ergänzende Auswertungen zur gesundheitsbezogenen (SF-36) und krankheitsspezifischen Lebensqualität (TranQoL)</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Im Dossier wurden umfassende Auswertungen zur gesundheitsbezogenen und krankheitsspezifischen Lebensqualität vorgelegt. Der G-BA kritisiert die statistische Methodik hinsichtlich der Berechnung des Effektschätzers RR sowie des MMRM-Modells und erfragt die Ergebnisse zur Verschlechterung der Lebensqualität mittels SF-36.</p> <p>Die Wahl der statistischen Methodik wurde bereits weiter oben erläutert (siehe <i>1. Berechnung von stratifizierten Effektschätzern im Fall einer randomisierten stratifizierten Studie</i>). Um größtmögliche Transparenz zu schaffen, sind in Tabelle 2 und <b>Tabelle 3</b> die Ergebnisse entsprechend der Anforderungen des G-BA aus der Nutzenbewertung berichtet.</p> <p>Die Auswahl der Analysen zur Verbesserung der Lebensqualität mittels SF-36 beruhte auf der Annahme, dass unter Luspatercept eine stabile Aufrechterhaltung, ggf. sogar eine Verbesserung, der Lebensqualität durch das Erreichen einer Transfusionsfreiheit zu erwarten war. Auswertungen zur Verschlechterung der Lebensqualität wurden daher lediglich als Teil des <i>Health-related</i></p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie BELIEVE anhand des krankheitsspezifischen Fragebogens TranQoL (Transfusion-dependent quality of life questionnaire) und des generischen Fragebogens SF-36 (Short Form-36 Health Survey) erhoben.</p> <p><i>TranQoL</i></p> <p>Der TranQoL ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität von Personen mit transfusionsabhängigen Thalassämien, bestehend aus fünf Domänen und insgesamt 36 Fragen. Der Gesamtscore des Fragebogens kann Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität widerspiegelt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Auswertungen zu Responderanalysen vor, die aber aufgrund des Fehlens einer validierten MID für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung vor, zu denen für die vorliegende Bewertung die präspezifizierten ANCOVA-Analysen herangezogen werden. Dazu liegen verwertbare Auswertungen mit ausreichend hohen Rücklaufquoten zu Woche 48 vor (78,6 % in beiden Behandlungsarmen). Insgesamt zeigt sich auf Basis der</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Quality of Life Report</i> in Modul 5 des eingereichten Dossiers vorgelegt.</p> <p>Insgesamt zeigen sich auch unter Berücksichtigung der in der Stellungnahme ergänzten Daten konsistente Effekte zu den im Dossier dargestellten Analysen, sodass sich keine abweichende Bewertung der Lebensqualität ergibt.</p> <p>Das Therapieziel, die Lebensqualität aufrecht zu erhalten und weitere Beeinträchtigungen durch die Grunderkrankung zu vermeiden, wurde unter Luspatercept auch bei Reduktion der Transfusionslast erreicht. Die Lebensqualität war über den gesamten Studienverlauf bis Woche 48 konstant, klinisch relevante Unterschiede gemäß den üblichen Schwellenwerten zwischen den beiden Behandlungsarmen lagen nicht vor. Aufgrund geringer Rücklaufquoten nach Woche 48 sind weitere Aussagen zur Lebensqualität mit Unsicherheit behaftet und werden hier nicht näher betrachtet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Basierend auf den vollumfänglichen Auswertungen in Modul 4 A des Nutzendossiers für Luspatercept und den hier nachgereichten Ergebnissen ist eine Bewertung der Lebensqualität möglich. Die Lebensqualität war über den gesamten Studienverlauf hinweg konstant.</p>	<p>Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>SF-36</i></p> <p>Bei dem SF-36-Fragebogen handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus acht Domänen und insgesamt 36 Fragen. In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36 Version 2 herangezogen. Ein höherer Wert spiegelt eine bessere Lebensqualität wider.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Auswertungen zur Verbesserung der beiden Summenskalen des SF-36 vor. Des Weiteren wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Auswertungen zur Verschlechterung vorgelegt. Die jeweils vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von <math>\geq 5</math> Punkten zur Verbesserung wie auch für die Verschlechterung werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.</p> <p>Es zeigen sich weder für die Verbesserung noch für die Verschlechterung des PCS sowie des MCS statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Gesamtschau zeigen sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		den Behandlungsarmen. Insgesamt lässt sich somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für Luspatercept + BSC gegenüber Placebo + BSC feststellen.

S. 31;  
S. 57 f.

## Bewertung des Sicherheitsprofils von Luspatercept

### Anmerkung:

Auswertungen zur Bewertung des Sicherheitsprofils von Luspatercept wurden umfangreich in Modul 4 A des Nutzendossiers dargestellt. Konsistent zur Vorgehensweise bei den anderen Endpunkten wurde dabei primär auf die Behandlungsphase von Woche 1 – 48 abgestellt. Gemäß Vorgaben des G-BA an die Studienlänge für chronische Erkrankungen im Rahmen der Nutzenbewertung wird ein Zeitraum von 24 Wochen als ausreichend erachtet, um umfangreiche Aussagen sowohl zur Wirksamkeit als auch zur Sicherheit abzuleiten. Diese Beobachtungsdauer wurde mit den im Dossier dargestellten Auswertungen bis Woche 48 deutlich überschritten. Aus Sicht von Celgene ist eine Bewertung der Sicherheit basierend auf den im Dossier dargestellten Ergebnissen uneingeschränkt möglich. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse bis zum Zeitpunkt der Entblindung sowie stratifiziert berechnete RR der Sicherheitsendpunkte aus Gründen der Transparenz ergänzend dargestellt.

Insgesamt zeigen sich konsistente Ergebnisse zu den im Dossier berichteten Auswertungen. Lediglich für die Gesamtrate an schwerwiegenden UE (SUE), der SOC „Gefäßkrankungen“, der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und dem PT „Schwindelgefühl“ zeigte sich abweichend zur Auswertung bis Woche 48 ein statistisch signifikanter Nachteil für Luspatercept im Analysezeitraum bis zur Entblindung. Das Ausmaß ist für alle genannten Ereignisse als geringfügig einzustufen. Eine abweichende Bewertung des Sicherheitsprofils von Luspatercept ergibt sich aus Sicht von Celgene hieraus nicht.

### Vorgeschlagene Änderung:

Die Ergebnisse der doppelblinden Behandlungsphase von Woche 1 – 48 stellen eine umfangreiche Bewertungsgrundlage für das Sicherheitsprofil von Luspatercept dar. Weitere Auswertungen

[Es wird auf die vorangehende Kommentierung zu „3. Wahl des Beobachtungszeitraums von Woche 1 – 48“ verwiesen.](#)

### Nebenwirkungen

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

Bei nahezu allen Studienteilnehmern trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

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

Hinsichtlich der SUE, schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen besteht jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

#### *UE von besonderem Interesse und weitere relevante Sicherheitsereignisse*

Bezüglich der UE von besonderem Interesse (Malignitäten und prämaligne Erkrankungen [SMQ]) sind zum Zeitpunkt des relevanten Datenschnitts im Interventionsarm zwei Ereignisse und im Kontrollarm kein Ereignis aufgetreten. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wurden keine vergleichenden Analysen durchgeführt.

Für die weiteren relevanten Sicherheitsereignisse liegt bei Knochenschmerzen (PT) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen sich für Luspatercept + BSC gegenüber Placebo + BSC Nachteile bei schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen, wodurch sich insgesamt ein relevanter

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zu unerwünschten Ereignissen bis zum Zeitpunkt der Entblindung sowie stratifizierte Berechnungen der RR sind zudem konsistent und bestätigen die im Dossier dargestellten Ergebnisse.	Nachteil für Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt.
S. 32 S. 53	<p><b>Stand der finalen statistischen Analysepläne</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Für die klinische Studie BELIEVE liegt ein allgemeiner SAP und ein SAP für die Analysen der patientenberichteten Endpunkte (PRO, <i>patient-reported outcomes</i>) vor. Gemäß ICH (<i>International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use</i>) Guideline E9 „<i>Statistical Principles for Clinical Trials</i>“, soll ein SAP vor Entblindung finalisiert werden. („<i>The plan should be reviewed and possibly updated as a result of the blind review of the data [...] and should be finalised before breaking the blind.</i>“) [14]. Diese Vorgabe wurde auch im Rahmen der Studie BELIEVE eingehalten, sodass sichergestellt ist, dass die statistischen Analysen komplett unabhängig und in Unkenntnis der Studiendaten geplant wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Finale Version SAP: 19.06.2018</li> <li>- Finale Version SAP für PRO: 12.06.2018</li> <li>- Entblindung des Sponsors (d. h. Entblindung der Daten): 25.06.2018</li> </ul>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der primäre Datenschnitt fand am 11.05.2018 statt. Die Datenbank wurde anschließend bereinigt und blieb auch nach diesem Datenschnitt bis zur Entblindung der Daten am 25.06.2018 verblindet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Im Rahmen der Durchführung der Studie BELIEVE wurden die Vorgaben zu statistischen Grundsätzen entsprechend der ICH Guideline E9 eingehalten, sodass sichergestellt ist, dass die statistischen Analysen komplett unabhängig und in Unkenntnis der Studiendaten geplant wurden.</p>	

<p>S. 53</p>	<p><b>Klarstellung der Gründe für den Studienabbruch</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In BELIEVE brachen zum Datenschnitt vom 11.05.2018 20 Patienten im Luspatercept-Arm und 8 Patienten im Kontrollarm die Studie ab. Als Gründe wurden Rücknahme der Einverständniserklärung (13 Patienten im Luspatercept-Arm; 6 Patienten im Kontrollarm), unerwünschte Ereignisse (vier Patienten im Luspatercept-Arm), Tod (jeweils ein Patient pro Studienarm) und sonstige Gründe (zwei Patienten im Luspatercept-Arm und ein Patient im Kontrollarm) dokumentiert. Daraus resultiert eine Diskrepanz zwischen der Anzahl an Personen mit Studienabbruch insgesamt und der Aufsummierung der Anzahl an Personen pro Abbruchgrund von 12 Patienten (jeweils sechs Patienten pro Studienarm).</p> <p>Diese Diskrepanz ist auf diejenigen 12 Patienten (jeweils sechs Patienten pro Studienarm) zurückzuführen, die die Studie entsprechend des ursprünglichen Protokolls vom 25.08.2015 abgeschlossen hatten und daher keinen Grund dokumentiert haben. Im ursprünglichen Protokoll vom 25.08.2015 wurden Patienten, die die Behandlung abbrachen nur 9 weitere Wochen nachbeobachtet. Entsprechend hatten diese 12 Patienten die Therapie und auch die Studie bereits beendet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Keine.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
--------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------



## Literaturverzeichnis

1. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD (2018): Thalassaemia. Lancet (London, England); 391(10116):155-67.
2. Origa R (2018): Beta-Thalassemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al.: GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
3. Borgna-Pignatti C (2010): The life of patients with thalassemia major. Haematologica; 95(3):345-8.
4. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ (2008): Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2\* cardiovascular magnetic resonance. Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; 10(1):42.
5. European Medicines Agency (EMA) (2020): Orphan Maintenance Assessment Report Reblozyl (luspatercept). [Zugriff: 09.07.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/reblozyl-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/reblozyl-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf).
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): IQWiG-Berichte – Nr. 833 Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 09.04.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3182/2019-08-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ravulizumab\\_D-463.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3182/2019-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ravulizumab_D-463.pdf).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab. Vom 6. Februar 2020. [Zugriff: 09.04.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6320/2020-02-06\\_AM-RL-XII\\_Ravulizumab\\_D-463\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6320/2020-02-06_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-463_TrG.pdf).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Autologe CD34+ hämatopoetische Stammzellen. [Zugriff: 09.04.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3407/2019-11-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_CD34+Zellen\\_D-497.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3407/2019-11-15_Nutzenbewertung-G-BA_CD34+Zellen_D-497.pdf).
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Betibeglogene autotemcel (β-Thalassämie). [Zugriff: 03.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6567/2020-05-14\\_AM-RL\\_XII\\_Betibeglogene-autotemcel\\_D-497\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6567/2020-05-14_AM-RL_XII_Betibeglogene-autotemcel_D-497_TrG.pdf).
10. Bundesärztekammer (BÄK) (2020): Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten Gesamtnovelle 2020. [Zugriff: 03.11.2020]. URL: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien\\_BAEK\\_zur\\_Therapie\\_mit\\_Blutkomponenten\\_und\\_Plasmaderivaten\\_-\\_Gesamtnovelle\\_2020.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten_-_Gesamtnovelle_2020.pdf).
11. Bundesärztekammer (BÄK) (2017): Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie). [Zugriff: 20.01.2020]. URL: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Richtlinie\\_Haemotherapie\\_E\\_A\\_2019.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Richtlinie_Haemotherapie_E_A_2019.pdf).

12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2019): Beta Thalassämie Leitlinie. [Zugriff: 20.11.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@view/pdf/20180918-051944.pdf>.
13. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V (2014): Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 3rd Edition. [Zugriff: 20.11.2020]. URL: [https://thalassaemia.org.cy/wp-content/uploads/2017/08/GuidelinesTDT\\_English.pdf](https://thalassaemia.org.cy/wp-content/uploads/2017/08/GuidelinesTDT_English.pdf).
14. European Medicines Agency (EMA) (1998): ICH Topic E9 Statistical Principles for Clinical Trials. [Zugriff: 05.11.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf).

## Ergänzende Informationen

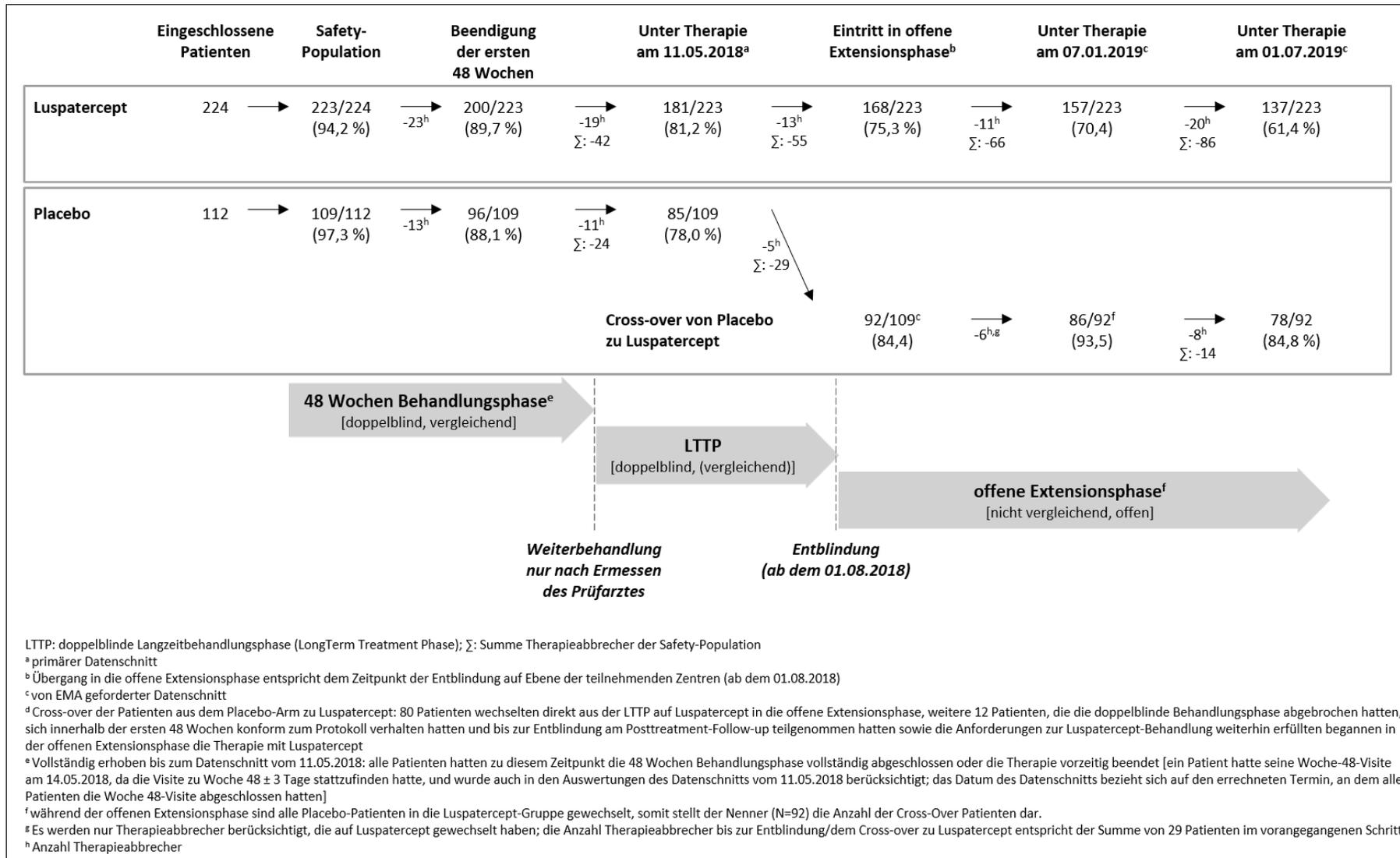


Abbildung 1: Patientenfluss zur Studie BELIEVE

Tabelle 1: Allgemeine Angaben und Patientenfluss zur Studie BELIEVE

Studie BELIEVE	Luspatercept + BSC N = 223	Placebo + BSC N = 109
<b>Ereignisse bis zur Studienwoche 48 (basierend auf dem Datenschnitt vom 11.05.2018)</b>		
Studienabbruch, n (%)	17 (7,6)	9 (8,0)
aufgrund von		
Entzug der Einverständniserklärung	9 (4,0)	5 (4,6)
UE	4 (1,8)	0
Fehlen <sup>a</sup>	2 (0,9)	2 (1,8)
Tod	0	1 (0,9)
andere Gründe	2 (0,9)	1 (0,9)
Therapieabbruch, n (%)	23 (10,3)	13 (11,9)
aufgrund von		
Entzug der Einverständniserklärung	13 (5,8)	7 (6,4)
UE	7 (3,1)	1 (0,9)
Mangelnder Wirksamkeit	0	2 (1,8)
Protokollverletzung	1 (0,4)	0
andere Gründe	2 (0,9)	3 (2,8)
Mediane Beobachtungsdauer [Wochen] (Min.; Max.)	48,1 (0; 48)	48,1 (0; 48)
<b>Datenschnitt vom 11.05.2018</b>		
Eintritt offene Extensionsphase, n (%)	Nicht zutreffend. [offene Extensionsphase hatte noch zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 11.05.2018 noch nicht begonnen]	
Eintritt in Posttreatment-Follow-up-Phase <sup>c</sup> , n (%)	42 (18,8)	24 (22,0)
Mediane Beobachtungsdauer [Wochen] (Min.; Max.)	64,4 (0; 94)	63,7 (0; 89)
<b>Ereignisse bis zur Entblindung am 01.08.2018 (basierend auf dem Datenschnitt vom 07.01.2019)</b>		
Eintritt offene Extensionsphase, n (%)	168 (75,3) <sup>b</sup>	92 (84,4) <sup>c</sup>
Eintritt in Posttreatment-Follow-up-Phase <sup>d</sup> , n (%)	55 (24,7)	17 (15,6)

Studie BELIEVE	Luspatercept + BSC N = 223	Placebo + BSC N = 109
Mediane Behandlungsdauer [Wochen] (Min.; Max.)	74,9 (3; 105)	75,4 (9; 101)
Mediane Beobachtungsdauer [Wochen] (Min.; Max.)	76,0 (0; 105)	75,4 (0; 101)
<b>Datenschnitt vom 07.01.2019</b>		
Eintritt offene Extensionsphase, n (%)	Siehe Angaben zum Datenschnitt vom 07.01.2019 – Ergebnisse bis zur Entblindung am 01.08.2018. [Eintritt in die offene Extensionsphase fand für alle Patienten nach Entblindung statt, welche in den oben stehenden Angaben zu den Ergebnissen bis Entblindung dargestellt sind; zum Datenschnitt vom 07.01.2019 gab es keine weiteren Patienten, die in die offene Extensionsphase übergangen]	
Eintritt in Posttreatment-Follow-up-Phase <sup>d</sup> , n (%)	66 (29,6)	29 (26,6) <sup>e</sup>
Mediane Beobachtungsdauer [Wochen] (Min.; Max.)	98,7 (0; 128)	98,0 (0; 124)
<b>Datenschnitt vom 01.07.2019</b>		
Eintritt offene Extensionsphase, n (%)	Siehe Angaben zum Datenschnitt vom 07.01.2019 – Ergebnisse bis zur Entblindung am 01.08.2018. [Eintritt in die offene Extensionsphase fand für alle Patienten nach Entblindung und somit vor dem Datenschnitt vom 07.01.2019 statt (s.o.); zum Datenschnitt vom 01.07.2019 gab es keine weiteren Patienten, die in die offene Extensionsphase übergangen]	
Eintritt in Posttreatment-Follow-up-Phase <sup>d</sup> , n (%)	86 (38,6)	14 (12,8)
Mediane Beobachtungsdauer [Wochen] (Min.; Max.)	122,9 (0; 153)	122,9 (0; 149)
<p>BSC: Best-Supportive-Care (BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit Eisenchelatherapie); Max.: Maximum; Min.: Minimum</p> <p>a) 12 Patienten schlossen die Studie gemäß Protokollversion vom 25.08.2015 ab, davon 4 Patienten (je 2 Patienten pro Studienarm) bereits während der ersten 48 Wochen. Diese Patienten sind hier als „Fehlend“ aufgeführt.</p> <p>b) Alle Patienten, die nicht die Behandlung abbrachen und damit in die Posttreatment-Follow-up-Phase übergangen, gingen in die offene Extensionsphase über (223 – 55 = 168)</p> <p>c) Cross-over der Patienten aus dem Placebo-Arm zu Luspatercept; davon 12 Patienten, die die doppelblinde Behandlungsphase abgebrochen hatten, sich innerhalb der ersten 48 Wochen konform zum Protokoll verhalten hatten und bis zur Entblindung am Posttreatment-Follow-up teilgenommen hatten sowie die Anforderungen zur Luspatercept-Behandlung weiterhin erfüllten</p> <p>d) Alle Patienten, die die Behandlung mit der Studienmedikation vorzeitig abbrachen, gingen in die Posttreatment-Follow-up-Phase über</p> <p>e) Von den 92 Patienten, die zu Luspatercept wechselten, brachen 6 (6,5 %) der Patienten die Therapie wieder ab, welche in den hier genannten 29 Patienten nicht umfasst sind</p>		

**Tabelle 2: Gegenüberstellung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus BELIEVE mit stratifizierter und nicht stratifizierter Berechnung des Effektschätzers RR für Woche 1 – 48 und Auswertungen bis zur Entblindung auf Ebene der teilnehmenden Studienzentren**

Studie BELIEVE	Woche 1 – 48				Woche 1 – Entblindung am 01.08.2018			
	Luspatercept + BSC  Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo + BSC  Patienten mit Ereignis n/N (%)	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC		Luspatercept + BSC  Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo + BSC  Patienten mit Ereignis n/N (%)	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC	
			RR <sub>UNSTRAT</sub> [95 %-KI]	RR <sub>STRAT</sub> [95 %-KI]			RR <sub>UNSTRAT</sub> [95 %-KI]	RR <sub>STRAT</sub> [95 %-KI]
<b>Morbidität – Reduktion der Transfusionslast</b>								
Reduktion der Transfusionslast ≥ 50 % in jeglichem 12-Wochen-Intervall	82/224 (36,6)	7/112 (6,3)	5,86 [2,80; 12,25]	5,84 [2,80; 12,21]	96/224 (42,9)	9/112 (8,0)	5,33 [2,80; 10,16]	5,32 [2,79; 10,12]
Reduktion der Transfusionslast ≥ 50 % in jeglichem 24-Wochen-Intervall	34/224 (15,2)	1/112 (0,9)	17,00 [2,36; 122,59]	16,98 [2,34; 123,10]	40/224 (17,9)	1/112 (0,9)	20,00 [2,79; 143,60]	20,02 [2,78; 144,31]
Reduktion der Transfusionslast ≥ 33 % in jeglichem 12-Wochen-Intervall	152/224 (67,9)	27/112 (24,1)	2,81 [2,00; 3,96]	2,81 [2,00; 3,96]	165/224 (73,7)	39/112 (34,8)	2,12 [1,62; 2,76]	2,11 [1,62; 2,75]
Reduktion der Transfusionslast ≥ 33 % in jeglichem 24-Wochen-Intervall	84/224 (37,5)	3/112 (2,7)	14,00 [4,53; 43,30]	14,01 [4,53; 43,31]	95/224 (42,41)	3/112 (2,7)	15,83 [5,13; 48,85]	15,86 [5,14; 48,88]
<b>Morbidität – Transfusionsfreiheit</b>								
Transfusionsfreiheit ≥ 6 Wochen	35/224 (15,6)	7/112 (6,3)	2,5 [1,15; 5,45]	2,52 [1,17; 5,47]	43/224 (19,2)	9/112 (8,0)	2,39 [1,21; 4,72]	2,40 [1,22; 4,73]
Transfusionsfreiheit ≥ 8 Wochen	20/224 (8,9)	2/112 (1,8)	5,00 [1,19; 21,01]	5,03 [1,20; 21,13]	24/224 (10,7)	2/112 (1,8)	6,00 [1,44; 24,94]	6,05 [1,46; 25,10]
Transfusionsfreiheit ≥ 12 Wochen	9/224 (4,0)	0	9,54 [0,56; 162,48]	N.E. [N.E.; N.E.]	9/224 (4,0)	0	9,54 [0,56; 162,48]	N.E. [N.E.; N.E.]
Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen	4/224 (1,8)	0	4,52 [0,25; 83,22]	N.E. [N.E.; N.E.]	5/224 (2,2)	0	5,52 [0,31; 99,03]	N.E. [N.E.; N.E.]

Studie BELIEVE	Woche 1 – 48				Woche 1 – Entblindung am 01.08.2018			
	Luspatercept + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC		Luspatercept + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC	
			RR <sub>UNSTRAT</sub> [95 %-KI]	RR <sub>STRAT</sub> [95 %-KI]			RR <sub>UNSTRAT</sub> [95 %-KI]	RR <sub>STRAT</sub> [95 %-KI]
<b>Morbidität – Hospitalisierungen</b>								
Hospitalisierung jeglicher Ursache	28/224 (12,5)	4/112 (3,6)	3,48 [1,25; 9,68]	3,97 [1,44; 10,97]	41/224 (18,3)	5/112 (4,5)	4,10 [1,67; 10,09]	4,08 [1,66; 10,02]
Hospitalisierungen aufgrund UE und/oder Transfusionen	22/224 (9,8)	3/112 (2,7)	3,64 [1,11; 11,91]	4,14 [1,28; 13,42]	35/224 (15,6)	5/112 (4,5)	3,50 [1,41; 8,69]	3,48 [1,40; 8,62]
<b>Lebensqualität – SF-36</b>								
PCS – Verbesserung um ≥ 5 Punkte	37/210 (17,6)	11/103 (10,7)	1,65 [0,88; 3,10]	1,19 [0,99; 1,43]	<i>Nicht zutreffend.<sup>c</sup></i>			
PCS – Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	76 (36,2)	28 (27,2)	k. A.	1,14 [0,97; 1,34]	<i>Nicht zutreffend.<sup>c</sup></i>			
MCS – Verbesserung um ≥ 5 Punkte	40/210 (19,0)	15/103 (14,6)	1,31 [0,76; 2,25]	1,10 [0,92; 1,33]	<i>Nicht zutreffend.<sup>c</sup></i>			
MCS – Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	81 (38,6)	43 (41,8)	k. A.	0,95 [0,81; 1,13]	<i>Nicht zutreffend.<sup>c</sup></i>			
<b>Sicherheit</b>								
<i>Gesamtraten</i>								
Jegliche UE	208/223 (93,3)	97/109 (89,0)	1,05 [0,97; 1,13]	1,05 [0,97; 1,13]	216/223 (96,9)	102/109 (93,6)	1,04 [0,98; 1,09]	1,04 [0,98; 1,09]
SUE	23/223 (10,3)	5/109 (4,6)	2,25 [0,88; 5,75]	2,25 [0,88; 5,77]	37/223 (16,6)	8/109 (7,3)	2,26 [1,09; 4,69]	2,26 [1,09; 4,69]

Studie BELIEVE	Woche 1 – 48				Woche 1 – Entblindung am 01.08.2018			
	Luspatercept + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC		Luspatercept + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC	
			RR <sub>UNSTRAT</sub> [95 %-KI]	RR <sub>STRAT</sub> [95 %-KI]			RR <sub>UNSTRAT</sub> [95 %-KI]	RR <sub>STRAT</sub> [95 %-KI]
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	54/223 (24,2)	15/109 (13,8)	1,76 [1,04; 2,97]	1,76 [1,04; 2,96]	70/223 (31,4)	19/109 (17,4)	1,80 [1,15; 2,83]	1,80 [1,15; 2,83]
Therapieabbrüche aufgrund von UE	9/223 (4,0)	1/109 (0,9)	4,40 [0,56; 34,28]	4,40 [0,56; 34,31]	15/223 (6,7)	1/109 (0,9)	7,33 [0,98; 54,79]	7,32 [0,98; 54,57]
<i>Jegliche UE mit Inzidenz ≥ 10 % bzw. ≥ 1 % und ≥ 10 Personen mit Ereignis in einem Behandlungsarm gemäß Auflistung des G-BA in Nutzenbewertung<sup>a</sup></i>								
<b>SOC: Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen</b>	130/223 (58,3)	57/109 (52,3)	1,11 [0,90; 1,38]	1,12 [0,90; 1,38]	140/223 (62,8)	62/109 (56,9)	1,10 [0,91; 1,34]	1,10 [0,91; 1,34]
PT: Arthralgie	37/223 (16,6)	13/109 (11,9)	1,39 [0,77; 2,51]	1,40 [0,77; 2,50]	47/223 (21,1)	16/109 (14,7)	1,44 [0,85; 2,41]	1,44 [0,85; 2,41]
PT: Knochen- schmerzen	43/223 (19,3)	8/109 (7,3)	2,63 [1,28; 5,39]	2,63 [1,29; 5,35]	44/223 (19,7)	9/109 (8,3)	2,39 [1,21; 4,71]	2,39 [1,23; 4,67]
PT: Myalgie	20/223 (9,0)	10/109 (9,2)	0,98 [0,47; 2,02]	0,98 [0,47; 2,02]	22/223 (9,9)	11/109 (10,1)	0,98 [0,49; 1,94]	0,98 [0,49; 1,95]
PT: Nacken- schmerzen	10/223 (4,5)	5/109 (4,6)	0,98 [0,34; 2,79]	0,99 [0,35; 2,79]	10/223 (4,5)	9/109 (8,3)	0,54 [0,23; 1,30]	0,55 [0,23; 1,30]
PT: Rücken- schmerzen	55/223 (24,7)	30/109 (27,5)	0,90 [0,61; 1,31]	0,90 [0,62; 1,31]	62/223 (27,8)	33/109 (30,3)	0,92 [0,64; 1,31]	0,92 [0,65; 1,31]
PT: Schmerz in einer Extremität	19/223 (8,5)	9/109 (8,3)	1,03 [0,48; 2,20]	1,03 [0,49; 2,20]	22/223 (9,9)	12/109 (11,0)	0,90 [0,46; 1,74]	0,90 [0,47; 1,73]
PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	11/223 (4,9)	7/109 (6,4)	0,77 [0,31; 1,93]	0,77 [0,31; 1,92]	16/223 (7,2)	11/109 (10,1)	0,71 [0,34; 1,48]	0,71 [0,34; 1,48]
PT: Wirbelsäulen- schmerz	< 10 Personen mit Ereignis in einem Behandlungsarm				10/223 (4,5)	5/109 (4,6)	0,98 [0,34; 2,79]	0,98 [0,35; 2,78]

Studie BELIEVE	Woche 1 – 48				Woche 1 – Entblindung am 01.08.2018			
	Luspatercept + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC		Luspatercept + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC	
			RR <sub>UNSTRAT</sub> [95 %-KI]	RR <sub>STRAT</sub> [95 %-KI]			RR <sub>UNSTRAT</sub> [95 %-KI]	RR <sub>STRAT</sub> [95 %-KI]
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplika- tionen</b>	38/223 (17,0)	18/109 (16,5)	1,03 [0,62; 1,72]	1,03 [0,62; 1,73]	51/223 (22,9)	25/109 (22,9)	1,00 [0,66; 1,52]	1,00 [0,67; 1,52]
<b>SOC: Unter- suchungen</b>	42/223 (18,8)	10/109 (9,2)	2,05 [1,07; 3,93]	2,05 [1,07; 3,94]	52/223 (23,3)	14/109 (12,8)	1,82 [1,05; 3,13]	1,82 [1,06; 3,13]
PT: Alaninamino- transferase erhöht	10/223 (4,5)	3/109 (2,8)	1,63 [0,46; 5,80]	1,64 [0,46; 5,83]	9/223 (4,0) <sup>d</sup>	4/109 (3,7)	1,10 [0,35; 3,49]	1,11 [0,35; 3,52]
PT: Eisenkonzentra- tion in der Leber erhöht	12/223 (5,4)	2/109 (1,8)	2,93 [0,67; 12,87]	2,92 [0,67; 12,62]	11/223 (4,9) <sup>e</sup>	2/109 (1,8)	2,69 [0,61; 11,92]	2,68 [0,61; 11,65]
<b>SOC: Erkrankun- gen des Blutes und des Lymphsystems</b>	31/223 (13,9)	6/109 (5,5)	2,53 [1,09; 5,87]	2,53 [1,08; 5,89]	35/223 (15,7)	8/109 (7,3)	2,14 [1,03; 4,45]	2,14 [1,02; 4,48]
PT: Anämie	<i>&lt; 10 Personen mit Ereignis in einem Behandlungsarm</i>				10/223 (4,5)	2/109 (1,8)	2,44 [0,54; 10,96]	2,46 [0,55; 11,00]
<b>SOC: Stoff- wechsel- und Ernährungs- störungen</b>	30/223 (13,5)	7/109 (6,4)	2,09 [0,95; 4,62]	2,09 [0,95; 4,56]	36/223 (16,1)	9/109 (8,3)	1,96 [0,98; 3,91]	1,95 [0,98; 3,89]
PT: Hyperurikämie	15/223 (6,7)	0/109 (0,0)	15,22 [0,92; 252,07]	N.E. [N.E.; N.E.] <sup>b</sup>	16/223 (7,2)	0/109 (0,0)	16,21 [0,98; 267,62]	N.E. [N.E.; N.E.]
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	127/223 (57,0)	57/109 (52,3)	1,09 [0,88; 1,35]	1,09 [0,88; 1,34]	151/223 (67,7)	71/109 (65,1)	1,04 [0,88; 1,23]	1,04 [0,88; 1,22]
PT: Gastroenteritis	10/223 (4,5)	8/109 (7,3)	0,61 [0,25; 1,50]	0,61 [0,25; 1,50]	13/223 (5,8)	9/109 (8,3)	0,71 [0,31; 1,60]	0,70 [0,31; 1,60]

Studie BELIEVE	Woche 1 – 48				Woche 1 – Entblindung am 01.08.2018			
	Luspatercept + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC		Luspatercept + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC	
			RR <sub>UNSTRAT</sub> [95 %-KI]	RR <sub>STRAT</sub> [95 %-KI]			RR <sub>UNSTRAT</sub> [95 %-KI]	RR <sub>STRAT</sub> [95 %-KI]
PT: Grippe	14/223 (6,3)	5/109 (4,6)	1,37 [0,51; 3,70]	1,37 [0,51; 3,68]	19/223 [8,5]	7/109 [6,4]	1,33 [0,58; 3,06]	1,33 [0,58; 3,05]
PT: Infektion der oberen Atemwege	51/223 (22,9)	28/109 (25,7)	0,89 [0,60; 1,33]	0,89 [0,60; 1,32]	67/223 [30,0]	41/109 [37,6]	0,80 [0,58; 1,09]	0,80 [0,59; 1,08]
PT: Pharyngitis	17/223 (7,6)	11/109 (10,1)	0,76 [0,37; 1,56]	0,76 [0,37; 1,56]	23/223 [10,3]	14/109 [12,8]	0,80 [0,43; 1,50]	0,80 [0,43; 1,49]
PT: virale Infektion der oberen Atem- wege	13/223 (5,8)	1/109 (0,9)	6,35 [0,84; 47,95]	6,31 [0,85; 46,96]	14/223 [6,3]	4/109 [3,7]	1,71 [0,58; 5,07]	1,71 [0,58; 5,07]
<b>SOC: Herz- erkrankungen</b>	18/223 (8,1)	8/109 (7,3)	1,10 [0,49; 2,45]	1,10 [0,49; 2,45]	26/223 [11,7]	10/109 [9,2]	1,27 [0,64; 2,54]	1,27 [0,64; 2,54]
<b>SOC: Gefäß- erkrankungen</b>	21/223 (9,4)	5/109 (4,6)	2,05 [0,80; 5,30]	2,06 [0,80; 5,31]	29/223 (13,0)	6/109 (5,5)	2,36 [1,01; 5,52]	2,37 [1,02; 5,53]
PT: Hypertonie	14/223 (6,3)	2/109 (1,8)	3,42 [0,79; 14,79]	3,41 [0,79; 14,74]	20/223 (9,0)	3/109 (2,8)	3,26 [0,99; 10,73]	3,26 [0,99; 10,75]
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	89/223 (39,9)	44/109 (40,4)	0,99 [0,75; 1,31]	0,99 [0,76; 1,29]	107/223 [48,0]	47/109 [43,1]	1,11 [0,86; 1,44]	1,12 [0,87; 1,42]
PT: Asthenie	20/223 (9,0)	11/109 (10,1)	0,89 [0,44; 1,79]	0,89 [0,45; 1,76]	24/223 [10,8]	11/109 [10,1]	1,07 [0,54; 2,10]	1,07 [0,56; 2,07]
PT: Ermüdung	28/223 (12,6)	13/109 (11,9)	1,05 [0,57; 1,95]	1,06 [0,57; 1,95]	31/223 [13,9]	16/109 [14,7]	0,95 [0,54; 1,65]	0,95 [0,55; 1,65]
PT: Fieber	32/223 (14,3)	22/109 (20,2)	0,71 [0,43; 1,16]	0,71 [0,44; 1,15]	38/223 [17,0]	23/109 [21,1]	0,81 [0,51; 1,28]	0,81 [0,51; 1,28]
PT: grippeähnliche Erkrankung	13/223 (5,8)	4/109 (3,7)	1,59 [0,53; 4,76]	1,60 [0,53; 4,77]	18/223 [8,1]	8/109 [7,3]	1,10 [0,49; 2,45]	1,11 [0,50; 2,45]

Studie BELIEVE	Woche 1 – 48				Woche 1 – Entblindung am 01.08.2018			
	Luspatercept + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC		Luspatercept + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC	
			RR <sub>UNSTRAT</sub> [95 %-KI]	RR <sub>STRAT</sub> [95 %-KI]			RR <sub>UNSTRAT</sub> [95 %-KI]	RR <sub>STRAT</sub> [95 %-KI]
PT: Schmerz	12/223 (5,4)	4/109 (3,7)	1,47 [0,48; 4,44]	1,48 [0,49; 4,45]	13/223 (5,8)	4/109 (3,7)	1,59 [0,53; 4,76]	1,60 [0,54; 4,76]
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>	78/223 (35,0)	28/109 (25,7)	1,36 [0,94; 1,96]	1,36 [0,94; 1,97]	94/223 (42,2)	33/109 (30,3)	1,39 [1,01; 1,92]	1,39 [1,01; 1,93]
PT: Kopfschmerz	50/223 (22,4)	23/109 (21,1)	1,06 [0,69; 1,65]	1,06 [0,69; 1,64]	62/223 (27,8)	27/109 (24,8)	1,12 [0,76; 1,66]	1,12 [0,76; 1,65]
PT: Schwindel- gefühl	20/223 (9,0)	4/109 (3,7)	2,44 [0,86; 6,98]	2,45 [0,86; 6,96]	26/223 (11,7)	5/109 (4,6)	2,54 [1,00; 6,44]	2,55 [1,01; 6,44]
PT: Lethargie	<i>&lt; 10 Personen mit Ereignis in einem Behandlungsarm</i>				11/223 (4,9)	4/109 (3,7)	1,34 [0,44; 4,12]	1,34 [0,46; 3,90]
<b>SOC: Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts</b>	68/223 (30,5)	31/109 (28,4)	1,07 [0,75; 1,53]	1,07 [0,75; 1,54]	86/223 (38,6)	38/109 (34,9)	1,11 [0,82; 1,50]	1,11 [0,81; 1,50]
PT: Abdominal- schmerz	14/223 (6,3)	6/109 (5,5)	1,14 [0,45; 2,89]	1,14 [0,45; 2,89]	19/223 (8,5)	7/109 (6,4)	1,33 [0,58; 3,06]	1,33 [0,58; 3,07]
PT: Diarrhoe	21/223 (9,4)	10/109 (9,2)	1,03 [0,50; 2,10]	1,03 [0,50; 2,11]	29/223 (13,0)	13/109 (11,9)	1,09 [0,59; 2,01]	1,09 [0,59; 2,02]
PT: Erbrechen	13/223 (5,8)	7/109 (6,4)	0,91 [0,37; 2,21]	0,91 [0,37; 2,22]	20/223 (9,0)	8/109 (7,3)	1,22 [0,56; 2,69]	1,23 [0,56; 2,69]
PT: Schmerzen Oberbauch	12/223 (5,4)	7/109 (6,4)	0,84 [0,34; 2,07]	0,84 [0,34; 2,09]	17/223 (7,6)	8/109 (7,3)	1,04 [0,46; 2,33]	1,04 [0,46; 2,35]
PT: Übelkeit	14/223 (6,3)	6/109 (5,5)	1,14 [0,45; 2,89]	1,14 [0,45; 2,89]	22/223 (9,9)	6/109 (5,5)	1,79 [0,75; 4,29]	1,80 [0,75; 4,30]
PT: Dyspepsie	<i>&lt; 10 Personen mit Ereignis in einem Behandlungsarm</i>				12/223 (5,4)	1/109 (0,9)	5,87 [0,77; 44,53]	5,87 [0,78; 44,40]

Studie BELIEVE	Woche 1 – 48				Woche 1 – Entblindung am 01.08.2018			
	Luspatercept + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC		Luspatercept + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC	
			RR <sub>UNSTRAT</sub> [95 %-KI]	RR <sub>STRAT</sub> [95 %-KI]			RR <sub>UNSTRAT</sub> [95 %-KI]	RR <sub>STRAT</sub> [95 %-KI]
PT: Zahnschmerzen	<i>&lt; 10 Personen mit Ereignis in einem Behandlungsarm</i>				12/223 (5,4)	5/109 (4,6)	1,17 [0,42; 3,25]	1,17 [0,42; 3,25]
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	61/223 (27,4)	24/109 (22,0)	1,24 [0,82; 1,88]	1,25 [0,83; 1,87]	75/223 (33,6)	30/109 (27,5)	1,22 [0,86; 1,74]	1,23 [0,87; 1,74]
PT: Husten	23/223 (10,3)	10/109 (9,2)	1,12 [0,55; 2,28]	1,13 [0,56; 2,27]	33/223 (14,8)	13/109 (11,9)	1,24 [0,68; 2,26]	1,25 [0,69; 2,25]
PT: Schmerzen im Oropharynx	25/223 (11,2)	9/109 (8,3)	1,36 [0,66; 2,81]	1,36 [0,67; 2,79]	31/223 (13,9)	13/109 (11,9)	1,17 [0,64; 2,14]	1,17 [0,64; 2,12]
PT: Kongestion der Nase	<i>&lt; 10 Personen mit Ereignis in einem Behandlungsarm</i>				13/223 (5,8)	4/109 (3,7)	1,59 [0,53; 4,76]	1,60 [0,54; 4,74]
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	42/223 (18,8)	16/109 (14,7)	1,28 [0,76; 2,18]	1,29 [0,76; 2,18]	58/223 (26,0)	18/109 (16,5)	1,57 [0,98; 2,54]	1,58 [0,98; 2,54]
PT: Urtikaria	<i>&lt; 10 Personen mit Ereignis in einem Behandlungsarm</i>				14/223 (6,3)	4/109 (3,7)	1,71 [0,58; 5,07]	1,71 [0,58; 5,08]
<i>Schwere UE (CTCAE ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 % mit Ereignis in einem Behandlungsarm gemäß Auflistung des G-BA in Nutzenbewertung</i>								
<b>SOC: Unter- suchungen</b>	12/223 (5,4)	6/109 (5,5)	0,98 [0,38; 2,53]	0,98 [0,38; 2,53]	13/223 (5,8)	7/109 (6,4)	0,91 [0,37; 2,21]	0,91 [0,37; 2,21]

Studie BELIEVE	Woche 1 – 48				Woche 1 – Entblindung am 01.08.2018			
	Luspatercept + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC		Luspatercept + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo + BSC Patienten mit Ereignis n/N (%)	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC	
			RR <sub>UNSTRAT</sub> [95 %-KI]	RR <sub>STRAT</sub> [95 %-KI]			RR <sub>UNSTRAT</sub> [95 %-KI]	RR <sub>STRAT</sub> [95 %-KI]
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	10/223 (4,5)	4/109 (3,7)	1,22 [0,39; 3,81]	1,21 [0,39; 3,75]	15/223 (6,7)	8/109 (7,3)	0,92 [0,40; 2,10]	0,91 [0,40; 2,08]
<i>SUE mit Inzidenz ≥ 5 % mit Ereignis in einem Behandlungsarm gemäß Auflistung des G-BA in Nutzenbewertung</i>								
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	< 5 % mit Ereignis in einem Behandlungsarm				14/223 (6,3)	5/109 (4,6)	1,37 [0,51; 3,70]	1,36 [0,50; 3,69]
<i>UE von besonderem Interesse gemäß Auflistung des G-BA in Nutzenbewertung</i>								
SMQ: Malignitäten und prä maligne Erkrankungen	0/223 (0,0)	0/109 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	N.E. [N.E.; N.E.]	2/223 (0,9)	0/109 (0,0)	2,46 [0,12; 50,71]	N.E. [N.E.; N.E.] <sup>b</sup>
SMQ: Thromboembolische Ereignisse <sup>f</sup>	5/223 (2,2)	1/109 (0,9)	2,44 [0,29; 20,66]	2,43 [0,29; 20,24]	9/223 (4,0)	1/109 (0,9)	4,40 [0,56; 34,28]	4,39 [0,57; 33,97]
PT: Knochenschmerz	s. o. (PT: Knochenschmerz im Rahmen der Ergebnisse zu jegliche UE auf Ebene der SOC und PT)							
<p>BSC: Best-Supportive-Care (BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit Eisenchelatherapie); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; KI: Konfidenzintervall; PT: bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>); RR<sub>UNSTRAT</sub>: unstratifiziert berechnetes relatives Risiko; RR<sub>STRAT</sub>: stratifiziert (nach Geografische Region) berechnetes relatives Risiko; SMQ: <i>Standardized MedDRA Query</i>; SOC: Systemorganklasse (<i>system organ class</i>); SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>a) Auswertungen zu folgenden SOC, die im Dossier dargestellt waren, sich aber nicht in der Auflistung des G-BA in der Nutzenbewertung finden, wurden auch hier nicht separate aufgeführt: -SOC Psychiatrische Erkrankungen „Erkrankungen der Niere und Harnwege“, „Erkrankungen der Brust und des reproduktiven Systems“, „Hepatobiliäre Erkrankungen“, „Augenerkrankungen“, „Erkrankungen des Ohres und Labyrinths“</p> <p>b) Nullzellenkorrektur im Rahmen einer stratifizierten Berechnung nicht sinnvoll berechenbar</p> <p>c) Auswertungen über Woche 48 hinaus wurden aufgrund Rücklaufquoten von &lt; 70 % nach Woche 48 nicht berichtet</p> <p>d) Für einen Patienten wurde das Ereignis PT „Alaninaminotransferase erhöht“ im Vergleich zu den Auswertungen bis Woche 48 im Rahmen des ersten Datenschnitts vom 11.05.2018 umkodiert zu „Leberfunktionstest anormal“, da gleichzeitig die Ereignisse „Alaninaminotransferase erhöht“, „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“ und „Aspartataminotransferase erhöht“ auftraten</p> <p>e) Für einen Patienten wurde das Ereignis PT „Eisenkonzentration in der Leber erhöht“ im Rahmen der Datenbankbereinigung zum Datenschnitt vom 07.01.2019 entfernt, zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts findet sich kein Event mehr für diesen Patienten.</p>								

Studie BELIEVE	Woche 1 – 48				Woche 1 – Entblindung am 01.08.2018			
	Luspatercept + BSC  Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo + BSC  Patienten mit Ereignis n/N (%)	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC		Luspatercept + BSC  Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo + BSC  Patienten mit Ereignis n/N (%)	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC	
			RR <sub>UNSTRAT</sub> [95 %-KI]	RR <sub>STRAT</sub> [95 %-KI]			RR <sub>UNSTRAT</sub> [95 %-KI]	RR <sub>STRAT</sub> [95 %-KI]

<sup>f)</sup> Unter „Thromboembolische Ereignisse“ wurden thromboembolische oder thrombophlebitische Ereignisse zusammengefasst.

**Tabelle 3: Gegenüberstellung der Ergebnisse zur krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen mittels TranQol aus BELIEVE für Woche 1 – 48**

Studie BELIEVE	Luspatercept + BSC			Placebo + BSC			Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC	
	N <sup>a</sup>	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zu Woche 48	N <sup>a</sup>	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zu Woche 48	LS-MWD <sub>UNSTRAT</sub> [95 %-KI]	LS-MWD <sub>STRAT</sub> [95 %-KI]
Gesamtscore	179	66,85 (15,20)	67,90 (17,79)	88	70,43 (14,01)	71,30 (15,46)	0,55 [-2,52; 3,63]	0,18 [-3,00; 3,35]

BSC: Best-Supportive-Care (BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit Eisenchelatherapie); KI: Konfidenzintervall; LS-MWD<sub>UNSTRAT</sub>: unstratifiziert berechnete Mittelwertdifferenz nach der Methode der kleinsten Quadrate (*least square*); LS-MWD<sub>STRAT</sub>: stratifiziert (nach Geografische Region) berechnete Mittelwertdifferenz nach der Methode der kleinsten Quadrate (*least square*); MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

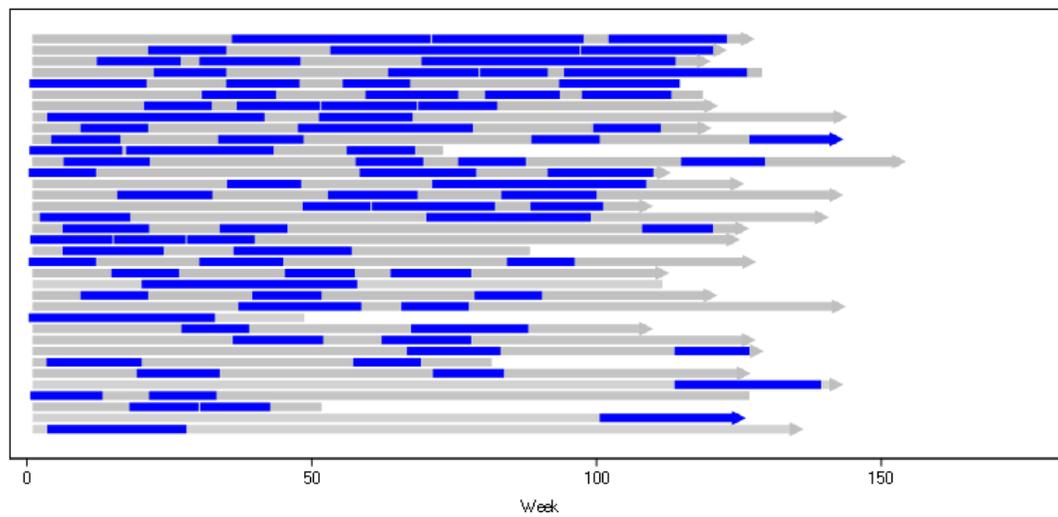
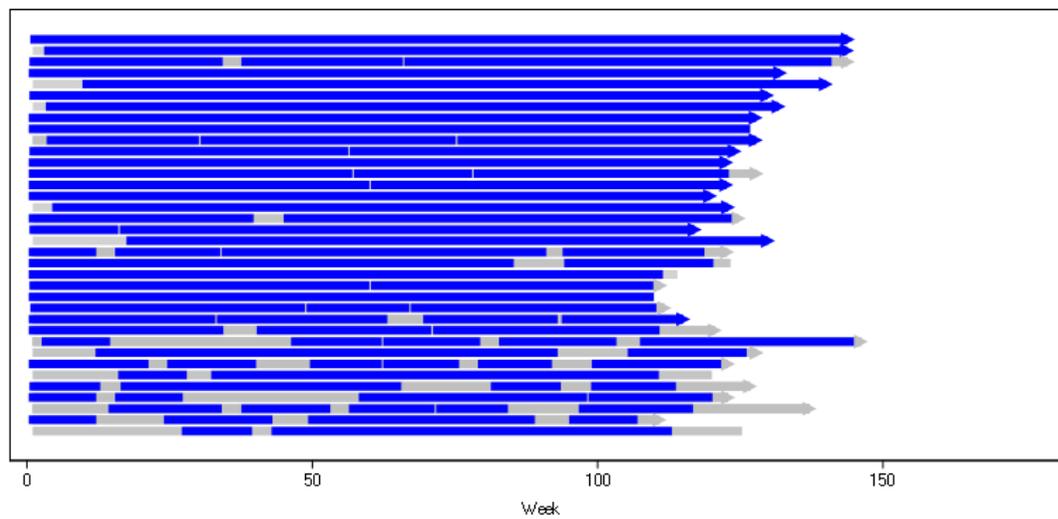
<sup>a</sup>) Anzahl Patienten mit nicht fehlendem Wert zu Studienbeginn und Auswertungszeitpunkt

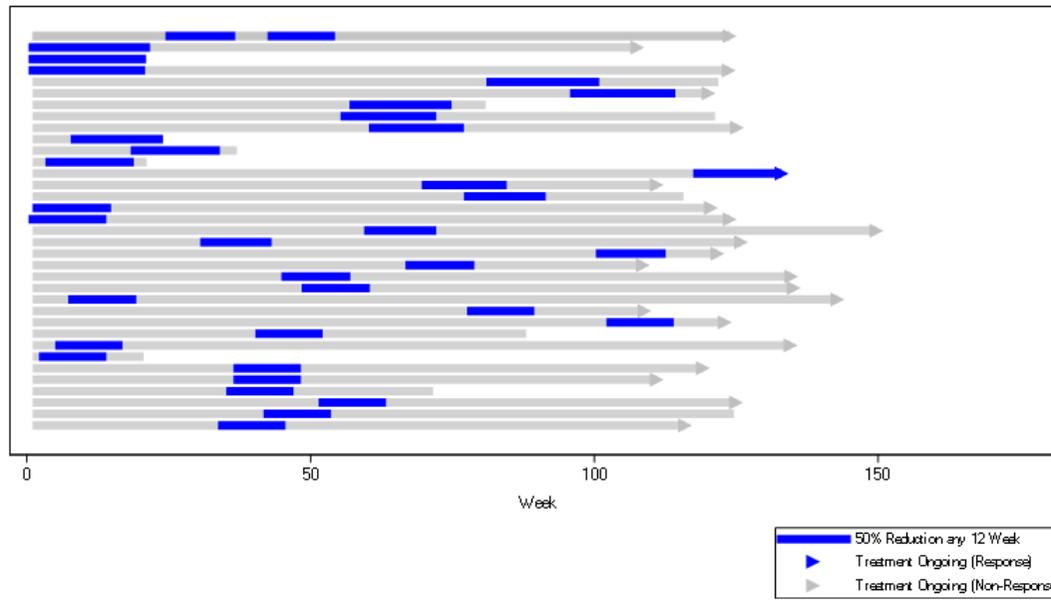
**Tabelle 4: Ergebnisse zur mittleren Änderung der Transfusionslast und -häufigkeit in BELIEVE in Woche 1 – 48 sowie bis zur Entblindung**

Studie BELIEVE	Luspatercept + BSC			Placebo + BSC			Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC	
	N <sup>a</sup>	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	N <sup>a</sup>	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD <sup>b</sup> [95 %-KI]	SMD [95 %-KI]
<b>Analysezeitraum Woche 1 – 48 (Ergebnisse vom Datenschnitt am 11.05.2018)</b>								
<i>Mittlere Änderung der Transfusionslast (Anzahl EK-Einheiten)</i>								
Mittlere Änderung der Transfusionslast in jeglichem 12-Wochen-Intervall	217	6,83 (2,01)	4,12 (1,98)	105	6,87 (1,87)	5,56 (1,82)	-1,42 [-1,74; -1,09]	-1,00 [-1,24; -0,75]
Mittlere Änderung der Transfusionslast in jeglichem 24-Wochen-Intervall	210	14,46 (3,65)	10,26 (4,25)	102	14,78 (3,64)	13,25 (3,53)	-2,73 [-3,32; -2,14]	-1,08 [-1,33; -0,83]
Mittlere Änderung der Transfusionslast während Woche 1 - 48	200	28,81 (7,22)	24,05 (8,53)	96	29,13 (7,02)	30,18 (7,41)	-5,83 [-7,01; -4,64]	-1,18 [-1,44; -0,92]
<i>Mittlere Änderung der Transfusionshäufigkeit (Anzahl Transfusionszeitpunkte)</i>								
Mittlere Änderung der Transfusionshäufigkeit in jeglichem 12-Wochen-Intervall	217	3,66 (1,10)	2,51 (0,96)	105	3,56 (0,98)	2,89 (0,86)	-0,42 [-0,62; -0,23]	-0,50 [-0,74; -0,26]
Mittlere Änderung der Transfusionshäufigkeit in jeglichem 24-Wochen-Intervall	210	7,61 (1,89)	6,14 (1,89)	102	7,55 (1,79)	6,90 (1,55)	-0,80 [-1,15; -0,46]	-0,54 [-0,78; -0,30]
Mittlere Änderung der Transfusionshäufigkeit während Woche 1 - 48	200	15,11 (3,76)	14,12 (3,77)	96	14,94 (3,42)	15,45 (3,04)	-1,43 [-2,14; -0,71]	-0,48 [-0,73; -0,23]
<b>Analysezeitraum Woche 1 – Entblindung (Ergebnisse vom Datenschnitt am 07.01.2019)</b>								
<i>Mittlere Änderung der Transfusionslast (Anzahl EK-Einheiten)</i>								

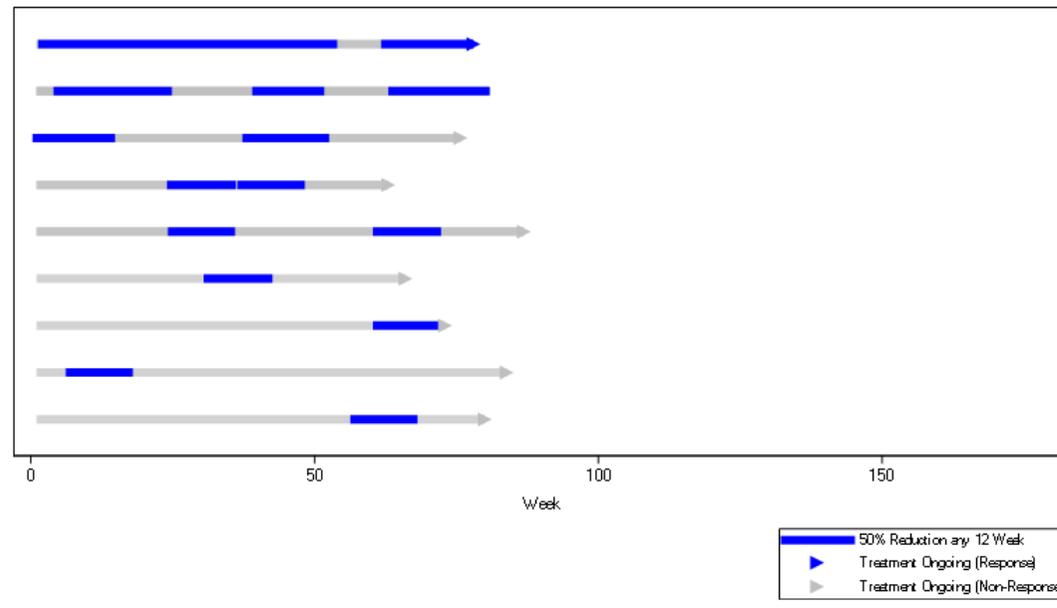
Studie BELIEVE	Luspatercept + BSC			Placebo + BSC			Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC	
	N <sup>a</sup>	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	N <sup>a</sup>	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD <sup>b</sup> [95 %-KI]	SMD [95 %-KI]
Mittlere Änderung der Transfusionslast in jeglichem 12-Wochen-Intervall	217	6,83 (2,01)	3,89 (1,92)	105	6,87 (1,87)	5,26 (1,68)	-1,35 [-1,66; -1,03]	-0,98 [-1,23; -0,74]
Mittlere Änderung der Transfusionslast in jeglichem 24-Wochen-Intervall	210	14,46 (3,65)	9,86 (4,15)	102	14,78 (3,64)	12,76 (3,47)	-2,64 [-3,23; -2,05]	-1,05 [-1,30; -0,80]
Mittlere Änderung der Transfusionslast in jeglichem 48-Wochen-Intervall	201	28,72 (7,30)	21,95 (8,54)	96	29,13 (7,02)	28,17 (7,13)	-5,86 [-7,07; -4,64]	-1,15 [-1,41; -0,89]
<i>Mittlere Änderung der Transfusionshäufigkeit (Anzahl Transfusionszeitpunkte)</i>								
Mittlere Änderung der Transfusionshäufigkeit in jeglichem 12-Wochen-Intervall	217	3,66 (1,10)	2,41 (0,92)	105	3,56 (0,98)	2,72 (0,79)	-0,36 [-0,54; -0,18]	-0,45 [-0,69; -0,22]
Mittlere Änderung der Transfusionshäufigkeit in jeglichem 24-Wochen-Intervall	210	7,61 (1,89)	5,93 (1,88)	102	7,55 (1,79)	6,66 (1,56)	-0,77 [-1,12; -0,43]	-0,52 [-0,76; -0,28]
Mittlere Änderung der Transfusionshäufigkeit in jeglichem 48-Wochen-Intervall	201	15,09 (3,76)	13,11 (3,76)	96	14,94 (3,42)	14,47 (2,95)	-1,44 [-2,15; -0,73]	-0,49 [-0,73; -0,24]
<p>ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i>; BSC: Best-Supportive-Care (BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit Eisenchelatherapie); KI: Konfidenzintervall; LS-MWD<sub>UNSTRAT</sub>: unstratifiziert berechnete Mittelwertdifferenz nach der Methode der kleinsten Quadrate (<i>least square</i>); RR<sub>STRAT</sub>: stratifiziert (nach Geografische Region) berechnete Mittelwertdifferenz nach der Methode der kleinsten Quadrate (<i>least square</i>); MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz</p> <p><sup>a</sup>) Anzahl Patienten mit nicht fehlendem Wert zu Studienbeginn und Auswertungszeitpunkt</p> <p><sup>b</sup>) Berechnet mittels ANCOVA-Modells mit Behandlung und Stratifizierungsfaktoren (Geografische Region) als Kovariablen</p>								

Luspatercept + BSC





Placebo + BSC



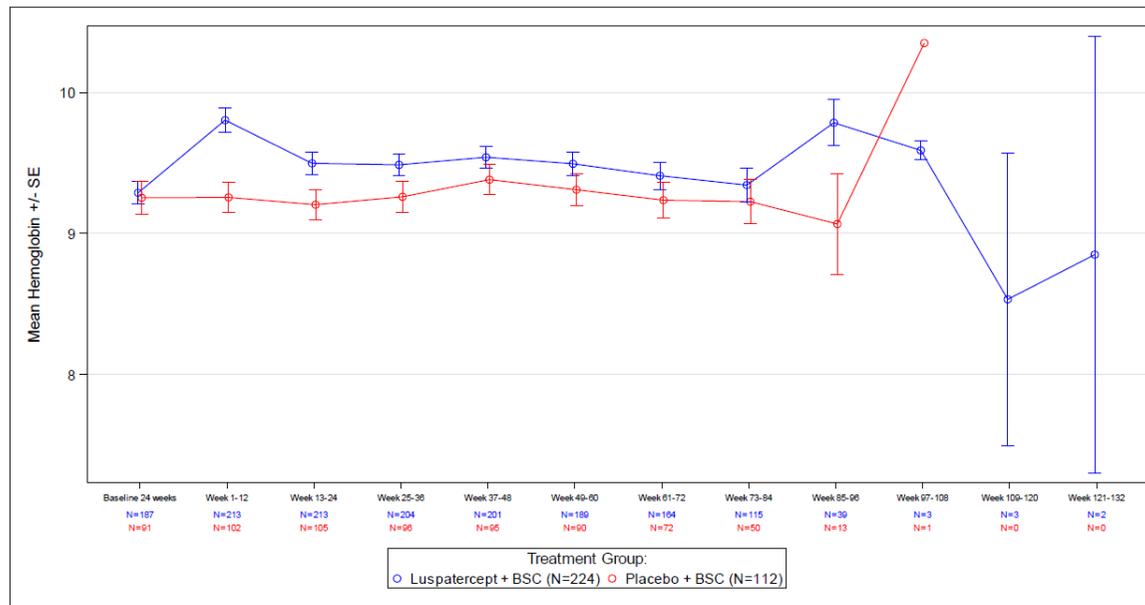
Datenschnitt: 01.07.2019;

Jede Schwimmbahn auf der y-Achse repräsentiert individuelle Patienten mit mindestens einem Ansprechen. Ein Ansprechen war definiert als jegliches Intervall mit einer Reduktion der Transfusionslast um mindestens 50 % und mindestens zwei EK-Einheiten über mindestens 12 Wochen.

Blaue Linie = Intervall mit Ansprechen; blauer Pfeil = anhaltendes Ansprechen und anhaltende Behandlung; grauer Pfeil = anhaltende Behandlung ohne Ansprechen;

BSC = Best-Supportive-Care; BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie

**Abbildung 2: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Reduktion der Transfusionslast aus BELIEVE – Swimmer-Plots der Intervalle mit reduzierter Transfusionslast; Woche 1 bis zum Datenschnitt vom 01.07.2019; erneute Darstellung analog zu Abbildung 4-5 in Modul 4 A**



Analysezeitraum bis Datenschnitt vom 01.07.2019

BSC = Best-Supportive-Care; BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelatherapie. Baseline ist definiert als Mittelwert der Hb-Werte in den 24 Wochen vor Behandlungsbeginn.

Nur solche Hb-Werte wurden in der Analyse berücksichtigt, die am Tag einer Transfusion oder mindestens 14 Tage nach einer Transfusion gemessen wurden.

**Abbildung 3: Hb-Werte im Studienverlauf in BELIEVE; Woche 1 bis Datenschnitt vom 01.07.2019; erneute Darstellung analog zu Abbildung 4-7 in Modul 4 A**

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

### Hintergrund und Inhalte der Stellungnahme

Die vorliegende Stellungnahme der Celgene GmbH, einem verbundenen Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe (im Folgenden Celgene), bezieht sich auf das Anwendungsgebiet (AWG) der transfusionsabhängigen Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist.

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

Inhaltlich bezieht sich diese Stellungnahme auf ergänzende Analysen, die vom G-BA am 08.12.2020, der mündlichen Anhörung am 07.12.2020 folgend, schriftlich nachgefordert wurden.

Bei den vom G-BA nachgeforderten Auswertungen handelt es sich um Ergebnisse der Studie BELIEVE, die sich ausschließlich auf den Auswertungszeitraum bis zum Zeitpunkt der Entblindung ab dem 01.08.2018 beziehen. Celgene kommt der Aufforderung des G-BA nach, um volle Transparenz zu schaffen, gleichwohl nur ein Teil der geforderten Analysen den angebotenen Nachreichungen im Rahmen der mündlichen Anhörung entspricht. Es wird jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass aus Sicht von Celgene **weiterhin die Auswertungen bis Woche 48**, die auch im eingereichten Dossier und der ersten Stellungnahme vom 23.11.2020 dargestellt sind, **die bewertungsrelevanten Analysen** darstellen.

Auswertungen bis zum Zeitpunkt der Entblindung ab dem 01.08.2018, wie hier vom G-BA nachgefordert, haben ergänzenden Informationsgehalt, der aus unserer Sicht nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept maßgeblich ist. Dies ist vor allem damit begründet, dass a priori im Studienprotokoll von BELIEVE sichergestellt wurde, dass

1. unter doppelblinden Studienbedingungen eine Behandlung über einen Zeitraum von 48 Wochen in beiden Behandlungsarmen erfolgt. Dadurch wurde einerseits ein ausreichend langer Beobachtungszeitraum geschaffen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept im vorliegenden Anwendungsgebiet, einer chronischen Erkrankung mit dauerhafter Therapie, adäquat bewerten zu können und gleichzeitig eine valide, aussagesichere Bewertungsbasis zu schaffen.
2. nach Abschluss der ersten 48 Wochen, eine Weiterbehandlung zwar möglich ist, aber nicht zwingend erfolgt. Die Entscheidung dafür oder dagegen wurde einerseits durch das Ermessen des Prüfarztes bestimmt, wobei keine Kriterien dafür a priori festgelegt waren. Andererseits konnten aber auch andere Gründe zum Abbruch der Therapie nach Woche 48 führen. Es ist somit aus den Daten nicht feststellbar, wie viele der Patienten die Therapie nach Woche 48 aufgrund des Ermessens des Prüfarztes oder aufgrund anderer Gründe abbrechen. Dadurch ist eine potentielle Verzerrung der Ergebnisse nach Woche 48 nicht auszuschließen.

Insgesamt stellen somit die Ergebnisse bis Woche 48 mit einem niedrigen Verzerrungspotential die valideste Datengrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens dar. Aus Sicht von Celgene sollten nur diese direkt in die Quantifizierung des Zusatznutzens einfließen.

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Ergänzende Auswertungen für BELIEVE bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018</b></p> <p>Der G-BA hat im Nachgang zur mündlichen Anhörung für Luspatercept im vorliegenden AWG ergänzende Informationen aus der Studie BELIEVE bis zum Zeitpunkt der Entblindung ab dem 01.08.2018 nachgefordert. Dies umfasst insbesondere</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Angaben zur Patientendisposition,</li><li>2. p-Werte zu den bereits im Rahmen der Stellungnahme vom 23.11.2020 ergänzten Analysen, sowie</li><li>3. deskriptive Angaben zu den Hospitalisierungsgründen,</li><li>4. der Transfusionslast in beiden Behandlungsarmen und</li><li>5. dem Gesamtüberleben,</li></ol> <p>jeweils ausschließlich für den Analysezeitraum bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018.</p> <p>Der Aufforderung des G-BA nachkommend stellt Celgene klar, dass aus Sicht von Celgene die im Dossier dargestellten Analysen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept, basierend auf der primären Behandlungsphase in BELIEVE (Woche 1 – 48), die beste Datenbasis für die Quantifizierung eines Zusatznutzens darstellen. Die hier berichteten Ergebnisse bis zum Zeitpunkt der Entblindung unterliegen einer potentiellen Verzerrung durch eine subjektive Patientenselektion ohne a priori festgelegte Kriterien zu Woche 48, sodass sie als nur ergänzende Informationen Berücksichtigung finden sollten. So zeigt sich z. B. im Kontrollarm ein größerer Anteil an Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund von mangelnder Wirksamkeit (7,1 %) im Vergleich zum Luspatercept-Arm (0,9 %) und ein eher geringerer Anteil</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>aufgrund von Verträglichkeit (1,8 % im Kontrollarm vs. 4,5 % im Luspatercept-Arm; s. Tabelle 1).</p> <p>Das Studiendesign von BELIEVE war so konzipiert, dass für 48 Wochen Evidenz im Rahmen einer doppelblinden, vergleichenden Studienphase erhoben werden konnte: der primären Behandlungsphase. Gemäß Studienprotokoll war für Patienten nach dem Ermessen des Prüfarztes eine Weiterbehandlung entsprechend ihrer initialen Zuordnung im Rahmen der Langzeitbehandlungsphase möglich, bis der letzte randomisierte Patient die 48 Wochen Behandlung abgeschlossen hatte und die Entblindung der Studie erfolgte. Die Entblindung erfolgte auf Ebene der teilnehmenden Studienzentren nachdem der letzte randomisierte Patient die 48 Wochen primäre Behandlungsphase abgeschlossen hatte und der Einsatz von Luspatercept durch das unabhängige <i>Data Monitoring Committee</i> (DMC) in der Studienpopulation als sicher und wirksam bewertet wurde. Der Stichtag der Entblindung auf Zentrumsebene in BELIEVE war der 01.08.2018, die Entblindung erfolgte protokollkonform.</p>							
<p><b>1. Angaben zur Patientendisposition bis zur Entblindung</b>  <i>Tabelle 5: Therapie- und Behandlungsabbrüche in BELIEVE bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018</i></p>							
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 1136 600 1257">Studie BELIEVE Woche 1 – Entblindung ab dem 01.08.2018</th> <th data-bbox="609 1136 869 1257">Luspatercept + BSC N = 244 n (%)</th> <th data-bbox="878 1136 1104 1257">Placebo + BSC N = 112 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="163 1264 600 1383">Therapieabbruch, n (%) aufgrund von Entzug der Einverständniserklärung</td> <td data-bbox="609 1264 869 1383">50 (22,3)  29 (12,9)</td> <td data-bbox="878 1264 1104 1383">30 (26,8)  15 (13,4)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie BELIEVE Woche 1 – Entblindung ab dem 01.08.2018	Luspatercept + BSC N = 244 n (%)	Placebo + BSC N = 112 n (%)	Therapieabbruch, n (%) aufgrund von Entzug der Einverständniserklärung	50 (22,3)  29 (12,9)	30 (26,8)  15 (13,4)	<p>Für die Studie liegen insgesamt drei Datenschnitte vor (11. Mai 2018, 7. Januar 2019, 1. Juli 2019). Bei dem ersten Datenschnitt vom 11. Mai 2018 handelt es sich um die a priori geplante primäre Analyse. Zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts waren 81,2 % Patienten des Interventionsarm und 78,0 % der Patienten des Kontrollarms unter Therapie. Es liegen jedoch keine Angaben zum Anteil der Patienten vor, die zum Zeitpunkt des Abschlusses der 48-wöchigen Behandlungsphase nach Ermessen des Prüfarztes die Behandlung abbrachen. Die späteren Datenschnitte wurden im Rahmen des Zulassungsprozesses von der</p>
Studie BELIEVE Woche 1 – Entblindung ab dem 01.08.2018	Luspatercept + BSC N = 244 n (%)	Placebo + BSC N = 112 n (%)					
Therapieabbruch, n (%) aufgrund von Entzug der Einverständniserklärung	50 (22,3)  29 (12,9)	30 (26,8)  15 (13,4)					

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
UE	10 (4,5)	2 (1,8)	europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) nachgefordert. Basierend auf dem zweiten Datenschnitt vom 7. Januar 2019 legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Auswertungen zum Zeitpunkt der Entblindung auf Ebene der teilnehmenden Zentren, die am 1. August 2018 stattfand, vor. Diese Auswertung wird für die vorliegende Bewertung aufgrund des längeren Beobachtungszeitpunktes herangezogen. Spätere Auswertungszeitpunkte basieren auf nicht-vergleichenden Daten und werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.
Mangelnder Wirksamkeit	2 (0,9)	8 (7,1)	
Protokollverletzung	1 (0,4)	0	
Schwangerschaft	1 (0,4)	0	
andere Gründe	7 (3,1)	5 (4,5)	
Studienabbruch, n (%) <sup>a</sup>	27 (12,1)	14 (12,5)	
aufgrund von			
Entzug der Einverständniserklärung	14 (6,3)	6 (5,4)	
UE	4 (1,8)	0	
Tod	1 (0,4)	1 (0,9)	
andere Gründe	2 (0,9)	1 (0,9)	
<p>BSC: Best-Supportive-Care (BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit Eisenchelatherapie)</p> <p><sup>a</sup>) 12 Patienten (jeweils 6 Patienten pro Studienarm) schlossen die Studie gemäß Protokollversion vom 25.08.2015 ab.</p>			
<p><b>2. p-Werte zu den bereits im Rahmen der Stellungnahme vom 23.11.2020 ergänzten Analysen bis zur Entblindung</b></p> <p>Im Rahmen der Stellungnahme von Celgene vom 23. November 2020 zur Nutzenbewertung des G-BA für Luspatercept im vorliegenden AWG vom 2. November 2020 wurden bereits vollumfängliche Auswertungen für patientenrelevante Endpunkte bis zum Zeitpunkt der Entblindung ab dem 01.08.2018 vorgelegt. Den Anmerkungen des G-BA in der Nutzenbewertung für Luspatercept vom 02.11.2020 folgend wurden als Effektschätzer nur relative Risiken (RR) inkl. 95 %-Konfidenzintervallen (KI) ohne die Odds Ratios (OR) berichtet. Unter Berücksichtigung der</p>			<p><a href="#">Es wird auf die Kommentierung zu 1. „Angaben zur Patientendisposition bis zur Entblindung“ verwiesen.</a></p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
<p>oben dargestellten Unsicherheiten für Auswertungen basierend auf diesem Analysezeitraum, ermöglichen die Angaben der Konfidenzintervalle eine vollständige Bewertung der einzelnen Endpunkte. Ein signifikanter Effekt liegt vor, wenn das 95 %-KI vollständig unter- bzw. oberhalb der 1 liegt.</p> <p>Die p-Werte liefern somit keinen zusätzlichen Informationsgehalt. Zudem liefert das verwendete Modell den zum OR zugehörigen p-Wert, sodass es insbesondere Effekten an der Signifikanzschwelle zu Abweichungen zu den KI des RR kommt. Für die Abschätzung der Relevanz und des Ausmaßes des Effekts muss dann auf das zum RR zugehörige 95 %-KI zurückgegriffen werden. Ergebnisse, die nur bezogen auf den p-Wert einen signifikanten Effekt (<math>p &lt; 0,05</math>) zeigen, nicht aber bezogen auf das RR inkl. 95 %-KI (95 %-KI schneidet die 1), sind somit als maximal geringfügige Effekte mit geringer Bewertungsrelevanz einzustufen.</p> <p>Die Berechnung der p-Werte erfolgte gemäß Präspezifikation im SAP basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)-Test, stratifiziert nach geografischer Region. Nachfolgend sind die p-Werte für alle in Tabelle 2 und Tabelle 4 der Stellungnahme von Celgene vom 23.11.2020 dargestellten Endpunkte bis zum Zeitpunkt der Entblindung ab dem 01.08.2018 dargestellt (s. Tabelle 2 und Tabelle 3).</p> <p><i>Tabelle 6: Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte aus BELIEVE in Woche 1 bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018</i></p> <table border="1" data-bbox="165 1206 1088 1394"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1206 618 1353">Studie BELIEVE Woche 1 – Entblindung ab dem 01.08.2018</th> <th colspan="2" data-bbox="618 1206 1088 1279">Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC</th> </tr> <tr> <th data-bbox="165 1353 618 1394"><i>Morbidität – Reduktion der Transfusionslast</i></th> <th data-bbox="618 1279 900 1353">RR<sub>STRAT</sub> [95 %-KI]</th> <th data-bbox="900 1279 1088 1353">p-Wert<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 1353 618 1394"><i>Morbidität – Reduktion der Transfusionslast</i></td> <td data-bbox="618 1353 900 1394"></td> <td data-bbox="900 1353 1088 1394"></td> </tr> </tbody> </table>	Studie BELIEVE Woche 1 – Entblindung ab dem 01.08.2018	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC		<i>Morbidität – Reduktion der Transfusionslast</i>	RR <sub>STRAT</sub> [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>	<i>Morbidität – Reduktion der Transfusionslast</i>			
Studie BELIEVE Woche 1 – Entblindung ab dem 01.08.2018	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC									
<i>Morbidität – Reduktion der Transfusionslast</i>	RR <sub>STRAT</sub> [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>								
<i>Morbidität – Reduktion der Transfusionslast</i>										

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
Reduktion der Transfusionslast ≥ 50 % in jeglichem 12-Wochen-Intervall	5,32 [2,79; 10,12]	< 0,0001			
Reduktion der Transfusionslast ≥ 50 % in jeglichem 24-Wochen-Intervall	20,02 [2,78; 144,31]	< 0,0001			
Reduktion der Transfusionslast ≥ 33 % in jeglichem 12-Wochen-Intervall	2,11 [1,62; 2,75]	< 0,0001			
Reduktion der Transfusionslast ≥ 33 % in jeglichem 24-Wochen-Intervall	15,86 [5,14; 48,88]	< 0,0001			
<b>Morbidität – Transfusionsfreiheit</b>					
Transfusionsfreiheit ≥ 6 Wochen	2,40 [1,22; 4,73]	0,0072			
Transfusionsfreiheit ≥ 8 Wochen	6,05 [1,46; 25,10]	0,0036			
Transfusionsfreiheit ≥ 12 Wochen	N.E. [N.E.; N.E.]	N.E.			
Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen	N.E. [N.E.; N.E.]	N.E.			
<b>Morbidität - Hospitalisierungen</b>					
Hospitalisierung jeglicher Ursache	4,08 [1,66; 10,02]	0,0005			
Hospitalisierungen aufgrund UE und/oder Transfusionen	3,48 [1,40; 8,62]	0,0031			
<b>Sicherheit</b>					
<i>Gesamtraten</i>					
Jegliche UE	1,04 [0,98; 1,09]	0,1628			

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
SUE	2,26 [1,09; 4,69]	0,0209	
Schwere UE (CTCAE $\geq$ 3)	1,80 [1,15; 2,83]	0,0071	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	7,32 [0,98; 54,57]	0,0205	
<i>Jegliche UE mit Inzidenz <math>\geq</math> 10 % bzw. <math>\geq</math> 1 % und <math>\geq</math> 10 Personen mit Ereignis in einem Behandlungsarm gemäß Auflistung des G-BA in Nutzenbewertung<sup>b</sup></i>			
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen</b>	1,10 [0,91; 1,34]	0,3018	
PT: Arthralgie	1,44 [0,85; 2,41]	0,1633	
PT: Knochenschmerzen	2,39 [1,23; 4,67]	0,0074	
PT: Myalgie	0,98 [0,49; 1,95]	0,9485	
PT: Nackenschmerzen	0,55 [0,23; 1,30]	0,1653	
PT: Rückenschmerzen	0,92 [0,65; 1,31]	0,6402	
PT: Schmerz in einer Extremität	0,90 [0,47; 1,73]	0,7472	
PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	0,71 [0,34; 1,48]	0,3619	
PT: Wirbelsäulenschmerz	0,98 [0,35; 2,78]	0,9663	

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	1,00 [0,67; 1,52]	0,9893	
<b>SOC: Untersuchungen</b>	1,82 [1,06; 3,13]	0,0249	
PT: Alaninaminotransferase erhöht	1,11 [0,35; 3,52]	0,8719	
PT: Eisenkonzentration in der Leber erhöht	2,68 [0,61; 11,65]	0,1724	
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	2,14 [1,02; 4,48]	0,0335	
PT: Anämie	2,46 [0,55; 11,00]	0,2252	
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	1,95 [0,98; 3,89]	0,0490	
PT: Hyperurikämie	N.E. [N.E.; N.E.]	N.E.	
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	1,04 [0,88; 1,22]	0,6402	
PT: Gastroenteritis	0,70 [0,31; 1,60]	0,4045	
PT: Grippe	1,33 [0,58; 3,05]	0,5046	
PT: Infektion der oberen Atemwege	0,80 [0,59; 1,08]	0,1674	
PT: Pharyngitis	0,80 [0,43; 1,49]	0,4921	

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
PT: virale Infektion der oberen Atemwege	1,71 [0,58; 5,07]	0,3251	
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>	1,27 [0,64; 2,54]	0,4947	
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>	2,37 [1,02; 5,53]	0,0369	
PT: Hypertonie	3,26 [0,99; 10,75]	0,0365	
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	1,12 [0,87; 1,42]	0,4048	
PT: Asthenie	1,07 [0,56; 2,07]	0,8520	
PT: Ermüdung	0,95 [0,55; 1,65]	0,8489	
PT: Fieber	0,81 [0,51; 1,28]	0,3704	
PT: grippeähnliche Erkrankung	1,11 [0,50; 2,45]	0,8159	
PT: Schmerz	1,60 [0,54; 4,76]	0,4025	
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>	1,39 [1,01; 1,93]	0,0368	
PT: Kopfschmerz	1,12 [0,76; 1,65]	0,5587	
PT: Schwindelgefühl	2,55 [1,01; 6,44]	0,0378	
PT: Lethargie	1,34 [0,46; 3,90]	0,6034	

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>SOC: Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts</b>	1,11 [0,81; 1,50]	0,5131	
PT: Abdominalschmerz	1,33 [0,58; 3,07]	0,5046	
PT: Diarrhoe	1,09 [0,59; 2,02]	0,7818	
PT: Erbrechen	1,23 [0,56; 2,69]	0,6165	
PT: Schmerzen Oberbauch	1,04 [0,46; 2,35]	0,9268	
PT: Übelkeit	1,80 [0,75; 4,30]	0,1800	
PT: Dyspepsie	5,87 [0,78; 44,40]	0,0493	
PT: Zahnschmerzen	1,17 [0,42; 3,25]	0,7583	
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	1,23 [0,87; 1,74]	0,2617	
PT: Husten	1,25 [0,69; 2,25]	0,4776	
PT: Schmerzen im Oropharynx	1,17 [0,64; 2,12]	0,6188	
PT: Kongestion der Nase	1,60 [0,54; 4,74]	0,4025	
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	1,58 [0,98; 2,54]	0,0535	
PT: Urtikaria	1,71 [0,58; 5,08]	0,3251	

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<i>Schwere UE (CTCAE ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 % mit Ereignis in einem Behandlungsarm gemäß Auflistung des G-BA in Nutzenbewertung</i>			
<b>SOC: Untersuchungen</b>	0,91 [0,37; 2,21]	0,8315	
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	0,91 [0,40; 2,08]	0,8366	
<i>SUE mit Inzidenz ≥ 5 % mit Ereignis in einem Behandlungsarm gemäß Auflistung des G-BA in Nutzenbewertung</i>			
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	1,36 [0,50; 3,69]	0,5340	
<i>UE von besonderem Interesse gemäß Auflistung des G-BA in Nutzenbewertung</i>			
SMQ: Malignitäten und prä maligne Erkrankungen	N.E. [N.E.; N.E.] <sup>b</sup>	N.E.	
SMQ: Thromboembolische Ereignisse <sup>c</sup>	4,39 [0,57; 33,97]	0,1190	
PT: Knochenschmerz	<i>s. o. (PT: Knochenschmerz im Rahmen der Ergebnisse zu jegliche UE auf Ebene der SOC und PT)</i>		
BSC: Best-Supportive-Care (BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit Eisenchelatherapie)			
a) CMH-p-Wert, stratifiziert berechnet (nach Geografische Region)			
b) Auswertungen zu folgenden SOC, die im Dossier dargestellt waren, sich aber nicht in der Auflistung des G-BA in der Nutzenbewertung finden, wurden auch hier nicht separate aufgeführt: SOC Psychiatrische Erkrankungen „Erkrankungen der Niere und Harnwege“, „Erkrankungen der Brust und des reproduktiven Systems“, „Hepatobiliäre Erkrankungen“, „Augenerkrankungen“, „Erkrankungen des Ohres und Labyrinths“			
c) Unter „Thromboembolische Ereignisse“ wurden thromboembolische oder thrombophlebitische Ereignisse zusammengefasst.			

**Tabelle 7: Ergebnisse aus BELIEVE zur mittleren Änderung der Transfusionslast und -häufigkeit in Woche 1 bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018**

Studie BELIEVE Woche 1 – Entblindung ab dem 01.08.2018	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC	
	LS-MWD <sup>a</sup> [95 %-KI]  p-Wert	SMD [95 %-KI]
<i>Mittlere Änderung der Transfusionslast (Anzahl EK-Einheiten)</i>		
Mittlere Änderung der Transfusionslast in jeglichem 12-Wochen-Intervall	-1,35 [-1,66; -1,03]  < 0,0001	-0,98 [-1,23; -0,74]
Mittlere Änderung der Transfusionslast in jeglichem 24-Wochen-Intervall	-2,64 [-3,23; -2,05]  < 0,0001	-1,05 [-1,30; -0,80]
Mittlere Änderung der Transfusionslast in jeglichem 48-Wochen-Intervall	-5,86 [-7,07; -4,64]  < 0,0001	-1,15 [-1,41; -0,89]
<i>Mittlere Änderung der Transfusionshäufigkeit (Anzahl Transfusionszeitpunkte)</i>		
Mittlere Änderung der Transfusionshäufigkeit in jeglichem 12- Wochen-Intervall	-0,36 [-0,54; -0,18]  0,0001	-0,45 [-0,69; -0,22]
Mittlere Änderung der Transfusionshäufigkeit in jeglichem 24- Wochen-Intervall	-0,77 [-1,12; -0,43]  < 0,0001	-0,52 [-0,76; -0,28]
Mittlere Änderung der Transfusionshäufigkeit in jeglichem 48- Wochen-Intervall	-1,44 [-2,15; -0,73]  < 0,0001	-0,49 [-0,73; -0,24]
BSC: Best-Supportive-Care (BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit Eisenchelatherapie)		
<sup>a)</sup> Berechnet mittels ANCOVA-Modells mit Behandlung und Stratifizierungsfaktoren (Geografische Region) als Kovariablen		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>3. Deskriptive Angaben zu den Hospitalisierungsgründen bis zur Entblindung</b></p> <p>Der häufigste Grund für eine Hospitalisierung war in beiden Behandlungsarmen, wie bei den im Dossier dargestellten Ergebnissen bis Woche 48, das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) (vgl. Tabelle 4-42 in Modul 4 A für Luspatercept und Tabelle 4). Eine abschließende Bewertung der Hospitalisierungen kann aufgrund von fehlendem erkennbarem Muster und fehlendem kausalem Zusammenhang mit Luspatercept nur schwer erfolgen, und es scheint sich um einen Zufallseffekt zu handeln.</p> <p>Dies wird durch folgende Beobachtungen ergänzt (s. auch Tabelle 5):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Verdacht auf einen Zusammenhang mit der Studienmedikation lag nur bei einem Ereignis (bis Woche 48) bzw. vier Ereignissen (bis zur Entblindung) im Luspatercept-Arm vor.</li> <li>• Häufigste Ursache einer Hospitalisierung aufgrund von UE waren Ereignisse der Systemorganklasse (SOC) „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Insgesamt konnte kein Ereignis oder keine Gruppe an Ereignissen identifiziert werden, die den beobachteten Unterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit mind. einer Hospitalisierung maßgeblich beeinflusst.</li> <li>• In anderen klinischen Studien zur Sicherheit von Luspatercept zeigte sich hinsichtlich der Häufigkeit von Hospitalisierungen kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, der den hier beobachteten Effekt bestätigen würde (vgl. Tabelle 4-48 in Modul 4 B).</li> </ul>	<p><i>Hospitalisierung</i></p> <p>Der Endpunkt Hospitalisierung wird in der Studie BELIEVE als Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen jeglicher Ursache erhoben. Es liegen statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache zum Nachteil von Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC vor.</p> <p>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. Dabei ist fraglich, ob diese Verzerrung vollständig durch eine stratifizierte Randomisierung nach geographischer Region und nicht auf Ebene der Studienzentren oder Länder ausgeglichen werden kann. Der pharmazeutische Unternehmer legt hierzu keine weiteren Informationen vor. 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.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Patienten, die in BELIEVE ursprünglich dem Placebo-Arm zugeteilt wurden und nach Entblindung der Studie mit Luspatercept behandelt wurden, traten Hospitalisierungen während der Luspatercept-Behandlung nur bei 3 % der Patienten auf.</li> </ul> <p><i>Tabelle 8: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Hospitalisierungen aus BELIEVE; Woche 1 bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018</i></p>		
<b>Studie BELIEVE</b> <b>Woche 1 – Entblindung ab dem 01.08.2018</b>	<b>Luspatercept + BSC</b> <b>N = 244</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo + BSC</b> <b>N = 112</b> <b>n (%)</b>
Anzahl Patienten mit mind. einer Hospitalisierung	41 (18,3)	5 (4,5)
Anzahl Patienten mit mind. einer Hospitalisierung aufgrund von UE und/oder Transfusionen	35 (15,6)	5 (4,5)
<b>Gründe für Hospitalisierungen<sup>a</sup></b>		
UE	35 (15,6)	5 (4,5)
Elektive Behandlung einer vorbestehenden Erkrankung	8 (3,6)	2 (1,8)
Nicht protokollbedingte Behandlung oder Untersuchung	9 (4,0)	0
Behandlung, die vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung geplant war	1 (0,4)	0
Soziale, technische oder praktische Gründe in Abwesenheit eines UE	2 (0,9)	0

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Transfusion	11 (4,9)	1 (0,9)		
<p>BSC: Best-Supportive-Care (BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit Eisenchelatherapie);                      UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>a) Ein Patient mit mind. einer Hospitalisierung konnte mehrere Gründe für eine Hospitalisierung aufweisen, sodass Mehrfachnennungen von Gründen möglichen waren und die Summe der Hospitalisierungsgründe die Anzahl an Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung übersteigen kann.</p>				
<p><i>Tabelle 9: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Hospitalisierungen aus BELIEVE – Spezifikationen für Hospitalisierungen; Woche 1 – 48 und Woche 1 bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018</i></p>				
Studie BELIEVE Hospitalisierungen	Woche 1 – 48		Woche 1 – Entblindung ab dem 01.08.2018	
	Luspatercept + BSC N = 244	Placebo + BSC N = 112	Luspatercept + BSC N = 244	Placebo + BSC N = 112
Anzahl Patienten mit mind. einer Hospitalisierung	28	4	41	5
Anzahl Patienten mit mind. einer Hospitalisierung aufgrund von UE und/oder Transfusionen	22	3	35	5

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<b>Häufigste SOC für Hospitalisierungen aufgrund von UE</b>									
SOC: Infektionen oder parasitäre Erkrankungen	9	0	17	5					
<b>Status der Hospitalisierungen bei Patienten mit mind. einer Hospitalisierung aufgrund von UE</b>									
Tödlich	0	1	0	1					
Abgeklungen	21	2	30	5					
Abgeklungen mit Folgeschäden	2	0	5	0					
<b>Anzahl Patienten mit mind. einer Hospitalisierung aufgrund von UE, die im Verdacht auf einen möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation stand</b>									
Gesamt	1	0	4	0					
<i>Zugrunde liegende SOC/PT – Anzahl an Ereignissen<sup>a</sup></i>									
SOC: Erkrankung en des Blutes und des Lymphsystem s	0	0	1	0					
PT: Extra- medulläre Hämatopo ese	0	0	1	0					

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	0	0	4	0	
PT: Cholangitis	0	0	1	0	
PT: Arzneimittelbedingter Leberschaden	0	0	1	0	
PT: Akute Hepatitis	0	0	1	0	
PT: Pfortader Thrombose	0	0	1	0	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	0	0	1	0	
PT: Transitorische ischämische Attacke	0	0	1	0	
SOC: Gefäßkrankungen	1	0	1	0	

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
PT: Tiefe Venen-thrombose	1	0	1	0					
<b>Dauer des Aufenthalts aller Hospitalisierungen pro Behandlungsarm</b>									
Median [Tage]	3	2	5,5	7,5					
<b>Anzahl Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund einer Hospitalisierung aufgrund von UE</b>									
Gesamt	0	0	5	1					
<b>Anzahl Patienten mit mind. einer Hospitalisierung aufgrund von Transfusionen</b>									
Gesamt	6	0	11	1					
<i>Zugrunde liegendes UE auf Ebene der PT – Anzahl an Ereignissen<sup>a</sup></i>									
PT: Nierenschädigung	1	0	1	0					
PT: Gastroenteritis	1	0	1	0					
PT: Septischer Schock	1	0	1	0					
PT: Anämie	2	0	3	0					
PT: Verbrennung	1	0	1	0					
PT: Pulmonale Sepsis	0	0	1	0					

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
PT: Akute Cholezystitis	0	0	0	1	
PT: Neutropenische Sepsis	0	0	1	0	
PT: Febrile Neutropenie	0	0	1	0	
PT: Pneumonie	0	0	1	0	
PT: Hyperpyrexie	0	0	1	0	
a) Ein Patient mit Ereignis konnte mehrere Gründe für das Ereignis oder auch mehrere Ereignisse haben					
<p><b>4. Deskriptive Angaben zur Transfusionslast in beiden Behandlungsarmen bis zur Entblindung</b></p> <p>Auch die ergänzend berichteten Ergebnisse zur Transfusionslast bis zur Entblindung zeigen eine deutlich geringere Transfusionslast unter Luspatercept und unterstreichen somit den patientenrelevanten Nutzen hinsichtlich einer Vermeidung von EK-Transfusionen, der sich in den weiteren, bereits im Dossier dargestellten Analysen zur Reduktion der Transfusionslast bis hin zur Transfusionsfreiheit deutlich und konsistent gezeigt hat.</p>					<p><i>Transfusionslast</i></p> <p>Die Transfusionslast ist in der Studie BELIEVE definiert als Anzahl transfundierter EK-Einheiten pro definiertem Zeitintervall. Die Gabe von EK-Transfusionen erfolgt in der Studie BELIEVE nach Ermessen des Prüfpersonals bei niedrigen Hb-Werten, mit Anämie assoziierten Symptomen oder Komorbiditäten. Für jede Person wurde individuell ein Prä-Transfusions-Grenzwert auf Basis der Transfusionslast 24 Wochen vor Randomisierung festgelegt. Die Reduktion der Transfusionslast um <math>\geq 33\%</math> und mit einer Reduktion von mindestens zwei EK-Einheiten</p>

**Tabelle 10: Ergebnisse aus BELIEVE zur Anzahl verabreichter EK-Einheiten bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018**

Studie BELIEVE Woche 1 – Entblindung ab dem 01.08.2018	Luspatercept + BSC N = 244	Placebo + BSC N = 112
<b>Anzahl verabreichte EK-Einheiten</b>		
MW (SD)	35,78 (15,587)	45,22 (16,739)
Median (Min.; Max.)	36,00 (0,0; 78,0)	47,13 (0,0; 80,0)
BSC: Best-Supportive-Care (BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit Eisenchelattherapie); EK: Erythrozytenkonzentrat; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung		

### 5. Gesamtüberleben bis zur Entblindung

Das Gesamtüberleben stellt in der vorliegenden Indikation kein primäres Therapieziel dar. Aufgrund der zumeist frühzeitigen Diagnostik und damit einhergehenden Transfusionstherapie und Eisenchelattherapie konnte die früher rasch tödlich verlaufende Erkrankung in eine chronische Erkrankung überführt werden. Entsprechend traten in BELIEVE bis zum letzten verfügbaren Datenschnitt vom 01.07.2019 nur zwei bzw. ein Todesfall im Luspatercept- bzw. Kontrollarm auf (vgl. Tabelle 4-19 in Modul 4 A für Luspatercept). Im eingereichten Nutzendossier sind die Ergebnisse zur Mortalität für alle drei verfügbaren Datenschnitte dargestellt. Bis zum Datenschnitt vom 07.01.2019, dem ersten Datenschnitt nach Entblindung, trat jeweils ein Todesereignis in beiden

innerhalb des Zeitraumes von Woche 13 – 24 ist in der Studie BELIEVE der primäre Endpunkt.

Der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie liegt eine durch die deutlich reduzierte Produktion von funktionsfähigem  $\beta$ -Globin verursachten Anämie zugrunde, die häufige und lebenslange EK-Transfusionen erforderlich macht. Die erforderlichen Transfusionen können bei den Patienten trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.

Alleine die Reduktion der Transfusionshäufigkeit wird nicht *per se* als patientenrelevant erachtet, da sie keine Aussagen über eine langfristige Vermeidung von Transfusionen im Sinne einer Transfusionsunabhängigkeit erlaubt. Die Vorteile, die sich aus einer geringeren Anzahl von Transfusionen ergeben, sollten sich auch in den Endpunktekategorien Morbidität und der Lebensqualität widerspiegeln. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer keine Validierung der Transfusionslast als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Der Endpunkt Transfusionslast wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Todesfälle werden in der Studie BELIEVE als Sicherheitsereignisse erfasst. Zum Zeitpunkt des relevanten Datenschnitts trat in beiden Behandlungsarmen jeweils ein Todesfall auf.

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

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p>Behandlungsarmen auf (s. Tabelle 6), diese Ereignisse waren bereits vor dem Zeitpunkt der Entblindung aufgetreten, sodass sich für die Analyse des Gesamtüberlebens bis zum Zeitpunkt der Entblindung kein abweichendes Ergebnis ergibt.</p> <p><i>Tabelle 11: Ergebnisse aus BELIEVE für den Endpunkt Mortalität gemäß Tabelle 4-19 des Moduls 4 A für Luspatercept</i></p>			
<p><b>Studie BELIEVE</b> <b>Woche 1 – Entblindung ab dem 01.08.2018</b></p>	<p><b>Luspatercept + BSC</b> <b>N = 244</b>  <b>n (%)</b></p>	<p><b>Placebo + BSC</b> <b>N = 112</b>  <b>n (%)</b></p>	<p><b>Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC</b>  <b>HR [95 %-KI]<sup>a</sup></b>  <b>p-Wert<sup>b</sup></b></p>
<p>Gesamtüberleben (Datenschnitt 07.01.2019)</p>	<p>1 (0,4)</p>	<p>1 (0,9)</p>	<p>0,51 [0,03; 8,14]  0,626</p>
<p>BSC: Best-Supportive-Care (BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit Eisenchelatherapie); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio</p> <p><sup>a</sup>) HR basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariable (Stratifizierungsfaktor: Geografische Region)</p> <p><sup>b</sup>) p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktor: Geografische Region)</p>			

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

## 5.2 Stellungnahme des vfa

Datum	23.11.2020
Stellungnahme zu	Luspatercept (Reblozyl®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

## 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 2. November 2020 eine von der G-BA-Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung zu Luspatercept (Reblozyl®) von Celgene GmbH aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Luspatercept ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist.</p> <p>In einem weiteren Anwendungsgebiet ist Luspatercept zugelassen 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.</p> <p>Luspatercept stellt dabei einen neuartigen Behandlungsansatz zur Behandlung dieser seltenen Bluterkrankungen dar und soll insb. zu einer Senkung der Transfusionslast bei Betroffenen führen.</p> <p>Die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle zu beiden Anwendungsgebieten basiert auf je einer zulassungsbegründenden randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studie. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht die Geschäftsstelle für beide Anwendungsgebiete keine</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>signifikanten Effekte. Nach §35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Der Hersteller beansprucht insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Beta-Thalassämie und einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen bei der Anämie aufgrund von MDS.</p>	
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>In ihrer Nutzenbewertung schließt die G-BA-Geschäftsstelle einen großen Teil der vorliegenden Evidenz aus. Dies gilt insb. für die zentralen Endpunkte der Reduktion der Transfusionslast und der Transfusionsfreiheit aufgrund der angeblich fehlenden Patientenrelevanz. Dies ist insb. nicht nachvollziehbar, da die Transfusionsfreiheit vom G-BA in der Vergangenheit bereits als patientenrelevant anerkannt wurde.</p> <p>Generell ist dabei zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p><i>Transfusionslast</i></p> <p>Die Transfusionslast ist in der Studie BELIEVE definiert als Anzahl transfundierter EK-Einheiten pro definiertem Zeitintervall. Die Gabe von EK-Transfusionen erfolgt in der Studie BELIEVE nach Ermessen des Prüfpersonals bei niedrigen Hb-Werten, mit Anämie assoziierten Symptomen oder Komorbiditäten. Für jede Person wurde individuell ein Prä-Transfusions-Grenzwert auf Basis der Transfusionslast 24 Wochen vor Randomisierung festgelegt. Die Reduktion der Transfusionslast um <math>\geq 33\%</math> und mit einer Reduktion von mindestens zwei EK-Einheiten innerhalb des Zeitraumes von Woche 13 – 24 ist in der Studie BELIEVE der primäre Endpunkt.</p> <p>Der transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie liegt eine durch die deutlich reduzierte Produktion von funktionsfähigem <math>\beta</math>-Globin verursachten Anämie zugrunde, die häufige und lebenslange EK-Transfusionen erforderlich macht. Die erforderlichen Transfusionen können bei den Patienten trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.</p> <p>Alleine die Reduktion der Transfusionshäufigkeit wird nicht <i>per se</i> als patientenrelevant erachtet, da sie keine Aussagen über eine langfristige Vermeidung von Transfusionen im Sinne einer</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassend ist festzuhalten, dass nutzentragenden Studienendpunkten in der Nutzenbewertung als patientenrelevant anzuerkennen und zu berücksichtigen sind.</p>	<p>Transfusionsunabhängigkeit erlaubt. Die Vorteile, die sich aus einer geringeren Anzahl von Transfusionen ergeben, sollten sich auch in den Endpunktekategorien Morbidität und der Lebensqualität widerspiegeln. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer keine Validierung der Transfusionslast als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Der Endpunkt Transfusionslast wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.</p> <p><i>Transfusionsfreiheit</i></p> <p>Der Endpunkt Transfusionsfreiheit ist definiert als Zeitraum ohne Erhalt von EK-Transfusionen über eine bestimmte Dauer innerhalb des Studienverlaufs. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen zu verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit zwischen Studienwoche 1 bis 48 vorgelegt.</p> <p>Der transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie liegt eine durch die deutlich reduzierte Produktion von funktionsfähigem <math>\beta</math>-Globin verursachten Anämie zugrunde, die häufige und lebenslange EK-Transfusionen erforderlich macht. Die erforderlichen Transfusionen können bei den Patienten trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.</p> <p>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 gleichzeitigem Verzicht auf EK-Transfusionen erreicht wird.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinsichtlich der Auswertungen zu den verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit wird für die vorliegende Bewertung eine Transfusionsfreiheit von <math>\geq 24</math> Wochen als maßgeblicher Zeitraum angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsfreiheit von <math>\geq 24</math> Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p> <p>Eine Transfusionsfreiheit von <math>\geq 24</math> Wochen wurde im Interventionsarm bei fünf Patienten und im Kontrollarm bei keinem Patienten beobachtet. Daten zur Transfusionsfreiheit über den gesamten Studienzeitraum liegen nicht vor.</p> <p>Auf Basis der Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit von <math>\geq 24</math> Wochen lässt sich hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) kein statistisch belastbarer Unterschied feststellen</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

### 5.3 Stellungnahme der bluebird bio (Germany) GmbH

Datum	22.12.2020
Stellungnahme zu	Luspatercept - 2020-08-01-D-560
Stellungnahme von	bluebird bio (Germany) GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 25.06.2020 wurde das Orphan Drug Luspatercept in folgenden Indikationen von der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassen [1].</p> <p>Entsprechend der Fachinformation kann Luspatercept angewendet werden für die Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 (siehe Abschnitt 5.1).</li> <li>- Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1).</li> </ul> <p>Am 02.11.2020 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Luspatercept (Reblozyl®). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) im Gesundheitswesen bewertete die Patientenzahlen und Therapiekosten.</p> <p>bluebird bio nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des G-BA in der vorliegenden Zielpopulationen.</p>	
<p><u>Transparente Datenlage vor der mündlichen Anhörung für alle Stellungnahme berechtigten Teilnehmer.</u></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Luspatercept nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des G-BA und IQWiG zu äußern und Stellung zu nehmen. Eine wissenschaftliche Diskussion der verfügbaren Inhalte des Nutzendossiers findet statt.</p> <p>Um eine umfassende Diskussion während der mündlichen Anhörung führen zu können, ist es hilfreich, dass allen Teilnehmern die eingereichten Stellungnahmen zugänglich gemacht werden. Somit ist ein umfassender Kenntnisstand innerhalb der mündlichen Anhörung gewährleistet. Alle Teilnehmer könnten sich gleich auf die mündliche Anhörung vorbereiten und eine ausführlichere Diskussion könnte stattfinden.</p> <p>Wir schlagen vor, dass zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld versendet werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: bluebird

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Literaturverzeichnis

- (1) EMA, EPAR Public assessment report Luspatercept (2020).
- (2) Celgene Fachinformation, Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. Stand: Juni 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>

#### 5.4 Stellungnahme der DGHO

Datum	23. November 2020
Stellungnahme zu	Luspatercept
Stellungnahme von	DGHO

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Luspatercept (Reblozyl®) ist das zweite Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der Therapie der <math>\beta</math>-Thalassämie. Luspatercept ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund einer <math>\beta</math>-Thalassämie. Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status den Bericht selbst erstellt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Luspatercept</b></p> <table border="1" data-bbox="165 767 1243 951"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-Sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>-</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standard in der Therapie der transfusionspflichtigen Anämie bei Patienten mit oder <math>\beta</math>-Thalassämien ist die regelmäßige Gabe von Erythrozytenkonzentraten.</li> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung von Luspatercept ist BELIEVE, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Patienten wurden 2:1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert.</li> <li>• Luspatercept führte bei etwa zwei Drittel der Patienten zur Reduktion der Transfusionslast um <math>\geq 33\%</math>.</li> </ul>	Subgruppe	ZVT	pU		G-BA		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	keine	-	beträchtlich	Hinweis	-	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppe			ZVT	pU		G-BA											
	Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit												
keine	-	beträchtlich	Hinweis	-	-												

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Lebensqualität wurde durch Luspatercept nicht verbessert.</li> <li>• Die Rate des Auftretens schwerer Nebenwirkungen lag unter Luspatercept signifikant höher als im Placebo-Arm. Häufiger unter Luspatercept auftretende Nebenwirkungen sind u. a. Rückenschmerzen, Übelkeit und Schwindel.</li> </ul> <p>Luspatercept führt zu einer beeindruckenden Reduktion der Transfusionslast. Wir halten das für einen patientenrelevanten und – angesichts der begrenzten Resource der Erythrozytenkonzentrate – für einen gesellschaftsrelevanten Endpunkt.</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, Südostasiens und Afrikas [3]. Dort liegt die Prävalenz von Anlageträgern zwischen 5 und 30%, mit regionalen Schwankungen auch innerhalb der jeweiligen Staaten. In Mitteleuropa ist die Zahl von Patienten und Anlageträgern in den letzten Jahrzehnten durch Migration erheblich gestiegen. Das zeigt u. a. eine große retrospektive Analyse von Labordaten des Ulmer Hämoglobin-Labors, nach denen im Jahr 2010 bereits mehr als 400.000 Träger einer Hämoglobinopathie in Deutschland lebten [4, 5]. Zuverlässige Zahlen zur Prävalenz der behandlungsbedürftigen, transfusionsbedürftigen <math>\beta</math>-Thalassämie liegen in Deutschland jedoch nicht vor.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ursächlich liegen den <math>\beta</math>-Thalassämien Veränderungen im <math>\beta</math>-Globinogen (<i>HBB</i>) auf Chromosom 11 zugrunde [1]. Die Mehrzahl der bislang mehr als 260 unterschiedlichen genetischen Varianten einer <math>\beta</math>-Thalassämie wird durch Punktmutationen hervorgerufen, Deletionen sind seltene Ausnahmen. Die Genexpression kann auf allen Ebenen vom Gen zur <math>\beta</math>-Kette gestört sein. Es werden unterschieden:</p> <p style="padding-left: 40px;"><math>\beta^{++}</math>-Thalassämie Mutationen (Restaktivität des <i>HBB</i>-Gens von ca. <math>\geq 10\%</math>)</p> <p style="padding-left: 40px;"><math>\beta^+</math>-Thalassämie Mutationen (Restaktivität ca. <math>&lt; 10\%</math>, bei den häufigen <math>\beta^+</math>-Mutationen <math>&lt; 5\%</math>)</p> <p style="padding-left: 40px;"><math>\beta^0</math>-Thalassämie Mutationen (<i>HBB</i>-Gen ist inaktiviert).</p> <p>Der Mangel an <math>\beta</math>-Globinketten führt zur Hämoglobinbildungsstörung mit hypochromer Anämie, vor allem aber zu einem <math>\alpha</math>-Globinketten-Überschuss, der eine hochgradig ineffektive Erythropoese und geringgradige Hämolyse verursacht. In der wissenschaftlichen Geschichte der Thalassämien haben sich unterschiedliche Klassifikationen entwickelt. Für die praktische Medizin wird nach wie vor die Klassifizierung in die nachfolgenden drei Grundtypen bevorzugt [1, 2]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta</math>-Thalassaemia minor (Trägerstatus)</li> <li>• <math>\beta</math>-Thalassaemia intermedia (schwere Thalassämie ohne obligate oder mit unregelmäßiger Transfusionsnotwendigkeit)</li> <li>• <math>\beta</math>-Thalassaemia major (schwere Thalassämie mit regelmäßiger Transfusionsnotwendigkeit in Intervallen von ca. 3-4 Wochen)</li> </ul> <p>Träger einer <math>\beta</math>-Thalassaemia minor sind meistens klinisch unauffällig oder gering symptomatisch.</p> <p>Thalassaemia intermedia ist die klinische Diagnose für eine meist homozygote oder compound-heterozygote Thalassämie, bei der primär keine für die Thalassaemia major</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>typische chronische Transfusionsbedürftigkeit besteht. Das klinische Spektrum ist sehr breit [6].</p> <p>Die Thalassaemia major ist eine schwere Erkrankung. Sie führt im Verlauf des ersten Lebensjahres zu den klinischen Symptomen Blässe, Ikterus, Gedeihstörung und Hepatosplenomegalie [1, 2]. Bei unzureichender Therapie kommt es zu häufigen Infektionen, Wachstumsretardierung und Knochendeformierungen, die u.a. zu einer charakteristischen sog. Facies thalassaemica führen. Unter den hämatologischen Symptomen dominiert die sehr schwere hypochrome und mikrozytäre Anämie aufgrund einer hochgradig ineffektiven Erythropoese und geringgradiger Hämolyse. Die Patienten sind lebenslang transfusionsbedürftig.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die allogene Transplantation mit hämatopoetischen Stammzellen (SZT) eines HLA-identischen Familien- oder Fremdspenders ist derzeit die einzige allgemeine, kurative Therapie bei Patienten mit <math>\beta</math>-Thalassaemia major [1, 2, 7]. Die Mehrzahl der Patienten wird im Kindesalter transplantiert.</p> <p>Eine neue Option für einen Teil der Patienten mit <math>\beta</math>-Thalassämia major (Patienten mit <math>\beta^+</math>-Thalassämie) ist die kausale Behandlung durch additive Gentherapie unter Verwendung selbst-inaktivierender Lentiviren [8, 9]. Das erste zugelassene Präparat ist Betibeglogene Autotemcel (Zynteglo®).</p> <p>Bei der Mehrzahl vor allem der erwachsenen Patienten mit <math>\beta</math>-Thalassämia major oder intermedia steht die Behandlung der Anämie im Vordergrund. Ziel ist die Behebung der Anämie und ihrer Folgen sowie die Unterdrückung der eigenen ineffektiven Erythropoese. Bei Patienten mit Thalassaemia major beginnt die Transfusionstherapie im Säuglingsalter, bei Patienten mit Thalassaemia intermedia in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf.</p> <p>Indikationen für den Beginn der Transfusionsbehandlung bei Thalassaemia major sind</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiederholtes Absinken des Hämoglobinwert &lt;8 g/dl</li> <li>• Hämoglobinwert &gt;8 g/dl und Anämie-Symptome und / oder weitere Manifestationen, z. B. Gedeihstörung, ossäre Veränderungen, ausgeprägte Hepatosplenomegalie</li> </ul> <p>Ziele der regelmäßigen Transfusionstherapie sind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Basis-Hämoglobinwert 9,5-10 g/dl (bei kardialen Problemen mind. 10 g/dl)</li> <li>• posttransfusioneller Hämoglobinwert 13 - 13,5 g/dl (bei 3-wöchigem Transfusionsintervall)</li> </ul> <p>Eine kritische Langzeitkomplikation von transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämia major oder intermedia ist die sekundäre Hämochromatose. Daher ist bei Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie regelhaft eine Eisenelemination mittels Chelattherapie zusätzlich zur Transfusionsbehandlung erforderlich.</p> <p>Eine kritische Langzeitkomplikation von transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämia major oder intermedia ist die sekundäre Hämochromatose. Bei diesen Patienten ist regelhaft eine Eisenelemination mittels Chelattherapie erforderlich.</p> <p>Ein Pathomechanismus in Knochenmarkszellen bei der <math>\beta</math>-Thalassämie ist die gesteigerte Aktivierung des SMAD2-SMAD3-Signalübertragungswegs. Luspatercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das selektiv an Liganden der Transforming Growth Factor beta - (TGF beta)-Superfamilie bindet und dadurch SMAD2-SMAD3-Signalübertragungswegs hemmt. Diese Hemmung fördert die Differenzierung erythroider Vorläuferzellen und steigert den Hämoglobingehalt im peripheren Blut. Damit bietet Luspatercept eine neue Option zur Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie. Luspatercept besteht aus der modifizierten extrazellulären Domäne des humanen Aktivinrezeptors Typ IIB, gekoppelt an die humane IgG1 Fc Domäne.</p> <p>Daten randomisierter Studien zu Luspatercept sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p><b>Tabelle 2: Luspatercept bei <math>\beta</math>-Thalassämie</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Erstautor / Jahr</th> <th rowspan="2">Patienten- gruppe</th> <th rowspan="2">Kontroll e</th> <th rowspan="2">Neue Therapie</th> <th rowspan="2">N<sup>1</sup></th> <th colspan="2">Transfusionslast<sup>2</sup></th> <th rowspan="2">ÜL<sup>3</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> </tr> <tr> <th>≤33%</th> <th>≤50%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cappellini , 2020 [10]</td> <td><math>\beta</math>- Thalassämie  transfusions- abhängig</td> <td>Placebo</td> <td>Luspaterce pt</td> <td>336</td> <td>24,1 67,9<sup>5</sup> 6,45<sup>6</sup> p &lt; 0,001</td> <td>vs 6,3 vs 36,6 8,61<sup>6</sup> p &lt; 0,001</td> <td>n.e. vs n.e.<sup>7</sup>  n. s.<sup>9</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> Transfusionsfreiheit – Rate von Patienten mit Reduktion der Transfusionslast, in %; <sup>3</sup> ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; <sup>4</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>5</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>6</sup> Odds Ratio für Neue Therapie; <sup>7</sup> n. e. – Median nicht erreicht; <sup>8</sup> n. s. – nicht signifikant;</p> <p>Auf der Basis dieser Daten wurde Luspatercept von der FDA im April 2020, von der EMA im Juni 2020 zugelassen.</p>								Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontroll e	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Transfusionslast <sup>2</sup>		ÜL <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	≤33%	≤50%	Cappellini , 2020 [10]	$\beta$ - Thalassämie  transfusions- abhängig	Placebo	Luspaterce pt	336	24,1 67,9 <sup>5</sup> 6,45 <sup>6</sup> p < 0,001	vs 6,3 vs 36,6 8,61 <sup>6</sup> p < 0,001	n.e. vs n.e. <sup>7</sup>  n. s. <sup>9</sup>
Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontroll e	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Transfusionslast <sup>2</sup>		ÜL <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )																		
					≤33%	≤50%																			
Cappellini , 2020 [10]	$\beta$ - Thalassämie  transfusions- abhängig	Placebo	Luspaterce pt	336	24,1 67,9 <sup>5</sup> 6,45 <sup>6</sup> p < 0,001	vs 6,3 vs 36,6 8,61 <sup>6</sup> p < 0,001	n.e. vs n.e. <sup>7</sup>  n. s. <sup>9</sup>																		

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Luspatercept</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Da es für diese Patienten keine Standardtherapie außer den regelmäßigen Transfusionen gibt, ist Placebo als Vergleich sinnvoll.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist BELIEVE, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Studie begann im Mai 2016. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. In die Studie wurden 336 <math>\beta</math>-Thalassämie-Patienten mit transfusionspflichtiger Anämie aufgenommen. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Luspatercept-Arms.</p> <p>Die Daten des Dossiers basieren auf Datenschnitten vom 11. Mai 2018, 7. Januar 2019 und 1. Juli 2019. Die Daten dieser Phase-III-Studie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].</p>	<p>Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Luspatercept legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der noch laufenden, pivotalen Phase-III-Studie BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) vor. Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie, die in 15 Länder und 65 Studienzentren durchgeführt wurde.</p> <p>[...]</p> <p>Für die Studie liegen insgesamt drei Datenschnitte vor (11. Mai 2018, 7. Januar 2019, 1. Juli 2019). Bei dem ersten Datenschnitt vom 11. Mai 2018 handelt es sich um die a priori geplante primäre Analyse. Zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts waren 81,2 % Patienten des Interventionsarm und 78,0 % der Patienten des Kontrollarms unter Therapie. Es liegen jedoch keine Angaben zum Anteil der Patienten vor, die zum Zeitpunkt des</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Abschlusses der 48-wöchigen Behandlungsphase nach Ermessen des Prüfarztes die Behandlung abbrechen. Die späteren Datenschnitte wurden im Rahmen des Zulassungsprozesses von der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) nachgefordert. Basierend auf dem zweiten Datenschnitt vom 7. Januar 2019 legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Auswertungen zum Zeitpunkt der Entblindung auf Ebene der teilnehmenden Zentren, die am 1. August 2018 stattfand, vor. Diese Auswertung wird für die vorliegende Bewertung aufgrund des längeren Beobachtungszeitpunktes herangezogen. Spätere Auswertungszeitpunkte basieren auf nicht-vergleichenden Daten und werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist kein sinnvoller Studienendpunkt bei diesen Patienten mit <math>\beta</math>-Thalassämie. Auch transfusionsabhängige Patienten können bei guter Compliance und konsequenter Therapie mit Eisenchelatoren das hohe Erwachsenenalter erreichen.</p> <p>Das mediane Alter der Studienpatienten lag bei 30 Jahren. Die Transfusionsabhängigkeit bestand im Median seit dem 2. Lebensjahr.</p>	Für das Gesamtüberleben kann weder ein Vorteil noch ein Nachteil durch eine Behandlung mit Luspatercept + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt werden.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Lauf der Studie starben 3 der 336 Studienpatienten.	
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Transfusionslast</b></p> <p>Die Reduktion der EK-Transfusionslast um <math>\geq 33\%</math> über 12 Wochen war primärer Endpunkt von BELIEVE. Er wurde im Luspatercept-Arm über bei 67,9% der Patienten erreicht, über 24 Wochen bei 37,5%. Die Raten im Placebo-Arm lagen bei 24,1 bzw. 2,7%.</p> <p>Eine Reduktion der EK-Transfusionslast um <math>\geq 50\%</math> über 12 Wochen wurde 36,6% der Patienten unter Luspatercept erreicht.</p>	<p><i>Transfusionslast</i></p> <p>Die Transfusionslast ist in der Studie BELIEVE definiert als Anzahl transfundierter EK-Einheiten pro definiertem Zeitintervall. Die Gabe von EK-Transfusionen erfolgt in der Studie BELIEVE nach Ermessen des Prüfpersonals bei niedrigen Hb-Werten, mit Anämie assoziierten Symptomen oder Komorbiditäten. Für jede Person wurde individuell ein Prä-Transfusions-Grenzwert auf Basis der Transfusionslast 24 Wochen vor Randomisierung festgelegt. Die Reduktion der Transfusionslast um <math>\geq 33\%</math> und mit einer Reduktion von mindestens zwei EK-Einheiten innerhalb des Zeitraumes von Woche 13 – 24 ist in der Studie BELIEVE der primäre Endpunkt.</p> <p>Der transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie liegt eine durch die deutlich reduzierte Produktion von funktionsfähigem <math>\beta</math>-Globin verursachten Anämie zugrunde, die häufige und lebenslange EK-Transfusionen erforderlich macht. Die erforderlichen Transfusionen können bei den Patienten trotz einer Eiseneliminationstherapie zu</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.</p> <p>Alleine die Reduktion der Transfusionshäufigkeit wird nicht <i>per se</i> als patientenrelevant erachtet, da sie keine Aussagen über eine langfristige Vermeidung von Transfusionen im Sinne einer Transfusionsunabhängigkeit erlaubt. Die Vorteile, die sich aus einer geringeren Anzahl von Transfusionen ergeben, sollten sich auch in den Endpunktekategorien Morbidität und der Lebensqualität widerspiegeln. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer keine Validierung der Transfusionslast als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Der Endpunkt Transfusionslast wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-reported outcome (PRO)</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum PRO wurden mittels der validierten Fragebogen SF-36 und TranQoL erhoben. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.</p>	<p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des TranQoL und des SF-36, lässt sich für Luspatercept + BSC weder ein Vorteil noch ein Nachteil gegenüber Placebo + BSC feststellen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad <math>\geq 3</math> lag mit <b>29,1 vs 15,6%</b> unter Luspatercept signifikant höher als im Placebo-Arm. Die Daten im Dossier des pU liegen etwas niedriger als in der Primärpublikation (<b>29,1 vs 15,6%</b>) [10]. Nebenwirkungen aller Schweregrade, die im Luspatercept- häufiger als im Placebo-Arm auftraten, waren Rückenschmerzen (27%), Übelkeit (9%), Schwindel (11%) und Hyperurikämie (7%). Die Rate von Therapieabbrüchen war im Luspatercept-Arm höher als in der Kontrolle (<b>5,4 vs 0,9%</b>).</p>	<p>Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich ein relevanter Nachteil für Luspatercept + BSC gegenüber Placebo + BSC bei schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) sowie Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.</p>
	<p><b>5. Bericht des G-BA</b></p> <p>Der Bericht des G-BA ist detailliert. Der Bericht enthält keinen Vorschlag zur Quantifizierung des Zusatznutzens. Es wird diskutiert, ob die Reduktion der Transfusionshäufigkeit ein patientenrelevanter Endpunkt ist.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Bei <math>\beta</math>-Thalassämie-Patienten mit transfusionspflichtiger Anämie besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Im Vordergrund bei diesen Patienten stehen die Symptome der Blutarmut mit Einschränkung der Lebensqualität, die Belastungen durch die regelmäßig erforderlichen Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten und die Eisenüberladung im</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Reblozyl mit dem Wirkstoff Luspatercept. Reblozyl wurde als Orphan Drug zugelassen. Luspatercept ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit trans-fusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vordergrund. Letztere macht bei allen Patienten eine Behandlung mit Eisenchelatoren erforderlich. Auch diese Behandlung ist mit belastenden Nebenwirkungen assoziiert.</p> <p>Luspatercept ist ein intelligentes Therapiekonzept. Das Fusionsprotein bindet Liganden der TGF beta-Superfamilie und hemmt dadurch die pathologische Aktivierung des SMAD2/SMAD3-Signalübertragungswegs. Dadurch wird eine Ausreifung der gestörten Erythropoese erreicht. Ein ähnlicher Effekt ist auch bei Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen zu beobachten.</p> <p>Der klinische Effekt von Luspatercept bei <math>\beta</math>-Thalassämie-Patienten mit Reduktion der Transfusionslast ist eindeutig. Der Anteil von Patienten mit kontinuierlichem Ansprechen im angestrebten Ausmaß sinkt allerdings bei Betrachtung längerer Behandlungsintervalle. Bei einem Teil dieser Patienten werden längere Phasen mit stark reduzierter Transfusionslast von solchen mit geringerer Reduktion unterbrochen. Eine regelmäßige Überprüfung der anhaltenden Reduktion der Transfusionslast im Vergleich zur Situation vor Therapiebeginn ist daher im Verlauf der Behandlung mit Luspatercept zu empfehlen. Im für diese Fragestellung relativ kurzen Studienzeitraum wurde die Lebensqualität der Patienten durch die Reduktion der Transfusionsfrequenz nicht messbar verbessert. Inwiefern sich dies bei Betrachtung längerer Zeiträume anders darstellt, kann auf der Basis der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie BELIEVE vor, in der Luspatercept + Best-Supportive Care (BSC) mit Placebo + BSC verglichen wurde.</p> <p>Für das Gesamtüberleben kann weder ein Vorteil noch ein Nachteil durch eine Behandlung mit Luspatercept + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt werden.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Morbidität liegt hinsichtlich von Hospitalisierungen ein Nachteil von Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC vor.</p> <p>Auf Basis der Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit von <math>\geq 24</math> Wochen lässt sich hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) kein statistisch belastbarer Unterschied feststellen.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt ein relevanter Nachteil für Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.</p> <p>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, die mit</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der G-BA wirft in seinem Bericht die kritische Frage auf, ob eine Reduktion der Transfusionslast und/oder eine zeitlich begrenzte Transfusionsfreiheit patientenrelevante Endpunkt sind. Er begründet das mit § 2 Satz 3 AM-NutzenV, wonach der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ ist. Patientenrelevant wäre aus Sicht des gBA: „Eine langfristige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da dadurch das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel der Vermeidung der Anämie erreicht werden kann.“ Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA die Reduktion des Transfusionslast nicht als patientenrelevanten Endpunkt an.</p> <p>Das wird dem Charakter der Erkrankung nicht gerecht. Die Transfusionsbehandlung bei Thalassämie muss von der bei anderen Anämien differenziert betrachtet werden. Dies liegt u.a. im Therapieziel der Transfusionstherapie begründet, die nicht nur Symptome einer ausgeprägten Anämie verhindern, sondern zugleich die körpereigene ineffektive Erythropoese unterdrücken soll, da letztere zu Thalassämie-typischen Langzeitfolgen (Knochenveränderungen und -schmerzen, extramedulläre Blutbildungsherde) führen würde. Daher sind Transfusionen</p>	<p>einer Beta-Thalassämie verbunden ist, 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.</p> <p><a href="#">Es wird weiterhin auf die vorangegangene Kommentierung zum Endpunkt Transfusionslast verwiesen.</a></p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zur Behandlung von Patienten mit transfusionsabhängiger Thalassämie bereits bei höheren Basis-Hb-Werten notwendig als bei anderen Anämien und nicht die Behebung von Anämiesymptomen an sich steht im Vordergrund.</p> <p>Die Bedeutung der Reduktion der Transfusionslast bei Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie im Zusammenhang mit der damit verbundenen besseren Kontrolle der Eisenbeladung des Organismus ist u.a. im Zusammenhang mit der in der Vergangenheit häufig zu diesem Zwecke vorgenommenen Splenektomie verdeutlicht worden [11]. Mit diesem mit erheblichen potentiellen Folgerisiken verbundenen operativen Eingriff wurde eine Reduktion der Transfusionslast um maximal 20-30 % erreicht.</p> <p>Ziel der Behandlung mit Luspatercept ist letztlich die Aufrechterhaltung eines ausreichenden Basis-Hämoglobin-Gehaltes (= „Hämoglobin-Grenzwert hinsichtlich der Indikationsstellung für eine erneute EK-Transfusion“) zur Behebung einer schweren Anämie und zur Unterdrückung der patienteneigenen ineffektiven Erythropoese bei gleichzeitiger Minimierung der Notwendigkeit für Erythrozyten-Transfusionen, um so das Risiko sowohl Anämie-bedingter vor allem aber auch transfusionsbedingter schwerwiegender Folgekomplikationen, insbesondere die Eisenüberladung und ihre Folgeschäden betreffend, zu reduzieren.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die in den Endpunkten zur Reduktion der Transfusionslast sowie zu Transfusions-freien Intervallen gespiegelte Wirksamkeit von Luspatercept erfüllt damit neben der prinzipiellen Wirksamkeit in Bezug auf die o.g. Kernziele der medikamentösen Therapie der beta-Thalassämie vor allem auch das in § 2 Satz 3 AM-NutzenV enthaltene Kriterium der Reduktion von Nebenwirkungen der Vergleichstherapie, i.e. der ausschließlichen regelmäßigen Transfusionstherapie.</p> <p>Neben diesen in der dem Prozess zugrundeliegenden Studie erfassten Parameter bedeutet die Reduktion der Transfusionslast bis hin zur temporären Transfusionsfreiheit für die Patienten und medizinischen Einrichtungen Zeitersparnis. Für Patienten kann das über die reine, zur Transfusionsbehandlung notwendige Zeit auch eine erhebliche zeitliche und anderweitige Ersparnis bezüglich der Anfahrt zum Behandlungsort bedeuten.</p> <p>Darüber hinaus bedeutet die Reduktion der Transfusionslast bis hin zur temporären Transfusionsfreiheit entsprechende Einsparungen für die Kostenträger, vor allem aber führt sie für die Gesellschaft zu einer Einsparung von Erythrozyten-Konzentraten. Das ist sicher gegenwärtig ein höchst relevanter Punkt angesichts der zunehmenden Knappheit von Blutprodukten in Zeiten der Pandemie.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Cario H, Hoferer A, Schmutz M, Sillaber C, Wörmann B: Beta Thalassämie, Onkopedia Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@guideline/html/index.html>
2. Cario H, Kohne E. AWMF S1-Leitlinie: Thalassämien. AWMF online. 2016; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-017.html>.
3. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD: Thalassaemia. Lancet 391:155-167, 2018. [DOI:10.1016/S0140-6736\(17\)31822-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31822-6)
4. Cario H, Lobitz S. Hämoglobinopathien als Herausforderung der Migrantenmedizin. Monatsschr Kinderheilkd. 166:968-976, 2018.
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. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of beta thalassaemia intermedia. Br J Haematol 152:512-523, 2011. [PMID:21250971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21250971/)
7. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U et al.: Hemopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia: A Report From the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. Bone Marrow Transplant 51:536-541, 2016. [DOI: 10.1038/bmt.2015.293](https://doi.org/10.1038/bmt.2015.293)
8. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, et al.: Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. N Engl J Med 378:1479-1493, 2018. [DOI:10.1056/NEJMoa1705342](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705342)
9. Schneiderman J, Thompson AA, Walter MC et al.: Interim results from the phase 3 HGB-207 (Northstar-2) and HGB-212 (Northstar-3) studies of betibeglogene autotemcel gene therapy (LentiGlobin) for the treatment of transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. [Transplantation and Cellular Therapy \(TCT\) February 2020, Abstract 118](#)
10. 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)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Luspatercept (D-560)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. Dezember 2020  
von 11:06 Uhr bis 12:20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH**:

Frau Dr. Kupas  
Frau Dr. Garz  
Frau Hofmann-Xu  
Frau Feghelm

Angemeldete Teilnehmer der Firma **bluebird bio GmbH**:

Frau Dr. Rancea  
Herr Dr. Czerwesky

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann  
Herr Prof. Dr. Cario

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:06 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Zunächst einmal Entschuldigung; die Woche beginnt gut: Wir versuchen heute Morgen wieder, wie zu Beginn der Pandemie kleinere technische Probleme zu bewältigen, die wir eigentlich längst beseitigt glaubten. Trotzdem begrüße ich Sie mittlerweile wieder besser gelaunt zur Anhörung Luspatercept, eine Orphan-Bewertung. Basis der heutigen Anhörung ist die G-BA-Nutzen- und Dossierbewertung vom 2. November 2020, zu der Stellung genommen haben der pharmazeutische Unternehmer, Celgene GmbH, die DGHO, bluebird bio Germany GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir heute wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für Celgene müssten da sein Frau Dr. Kupas, Frau Dr. Garz, Frau Hofmann-Xu und Frau Feghelm, für bluebird Frau Dr. Rancea und Herr Dr. Czerwensky, Herr Professor Wörmann und Herr Professor Cario für die DGHO und Herr Rasch vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des G-BA vom 2. November vorzutragen. Dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Kupas, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Kupas (Celgene):** Danke schön. – Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Danke, dass wir die Möglichkeit bekommen, einige einleitende Worte zu sagen. Wir sind heute hier, um mit Ihnen über zwei Nutzenbewertungen von Luspatercept zu diskutieren. In dieser ersten Anhörung geht es um die transfusionsabhängige Beta-Thalassämie. Später werden wir noch über die MDS sprechen, und wir trennen die beiden Anwendungsgebiete ganz bewusst, da es zwei unterschiedliche hämatologische Erkrankungen sind.

Bevor ich aber auf die Nutzenbewertung und auf die aus unserer Sicht wichtigen Aspekte eingehe, möchte ich das Team vorstellen, das heute mit mir hier ist und Ihre Fragen beantworten wird. Wir sitzen zusammen in einem Raum. Zu meiner Linken sitzt Frau Liping Hofmann-Xu; sie ist die verantwortliche Biostatistikerin und wird alle methodischen Fragen beantworten. Zu meiner Rechten sitzt Frau Anne-Kathrin Garz; sie ist verantwortlich für die medizinischen Aspekte, und Frau Lara Feghelm sitzt mir schräg gegenüber; sie beantwortet alle weiteren Fragen zum Dossier. Ich bin den meisten hier bekannt: Mein Name ist Kathrin Kupas, und ich leite bei BMS den Bereich Biostatistik in Deutschland.

Ein kurzer Hinweis zur Firmenzusammenarbeit und zu den Firmen BMS und Celgene: Anfang 2019 hat BMS Celgene übernommen, und wir arbeiten immer noch als sogenannter Gemeinschaftsbetrieb. Wir sprechen heute alle für die Firma Celgene.

Nun aber zu Luspatercept und zu dem Anwendungsgebiet der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie: Es handelt sich hier um eine monogenetische Erbkrankheit. Im Zentrum aller Komplikationen steht die Anämie. Hier handelt es sich um eine tödliche Grunderkrankung. Für die meisten Patienten bedeutet die Erkrankung bisher eine lebenslange bedarfsgerechte Therapie mit Erythrozytenkonzentraten, der Transfusion von Blutkonserven – und das meist von früher Kindheit an. Das geht einher mit Transfusionskomplikationen, vor allem der

sekundären Eisenüberladung, die Herzprobleme oder auch schwerwiegende endokrine Probleme zur Folge haben kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Langheinrich, wir hören Sie dazwischen. Ich weiß nicht wieso, aber das stört ein wenig. – Frau Kupas, machen Sie weiter.

**Frau Dr. Kupas (Celgene):** Sehr gerne. – Die Transfusionstherapie wird daher kombiniert mit einer Eisenchelatherapie, um die Folgen der Eisenüberladung abzumildern. Luspatercept ist eine aktive Therapie gegen die Anämie und kann die Bildung patienteneigener Erythrozyten fördern. Damit kann die Transfusionslast erheblich reduziert werden. Das ist auch in diesem Anwendungsgebiet das zentrale Therapieziel. Durch die reduzierte Transfusionslast können für die Patienten Folgekomplikationen und psychosoziale Einschränkungen sowie für die Gesellschaft Blutkonserven reduziert werden. Wir konnten trotz des Status des Orphan Drug für die Zulassung und für die Nutzenbewertung eine randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie vorlegen, was bei einem Orphan Drug nicht selbstverständlich ist. In dieser Studie erhielten alle Patienten nach Bedarf eine Transfusionstherapie in Kombination mit einer Eisenchelatherapie, dem diskutierten bisherigen Standard. In dieser Studie zeigt Luspatercept eine erhebliche Reduktion der Transfusionslast. Dabei ist es egal, welche Operationalisierung ich mir anschau sowie ob ich stratifiziert oder unstratifiziert auswerte – und das über den gesamten Zeitraum der doppelblinden Phase. Wir haben diese Analysen in der Stellungnahme nachgereicht.

Aus Sicht von Celgene ist jede Reduktion der Transfusionslast bei einer stabilen Kontrolle der Anämie wie durch Luspatercept gegeben und mit der Senkung transfusionsassoziierter Risiken ein patientenrelevanter Endpunkt, insbesondere in dieser Indikation. Wir haben hierauf den Zusatznutzen begründet und würden gerne heute mit Ihnen darüber diskutieren.

Wir sehen in der Studie BELIEVE auch signifikante Vorteile bei der Transfusionsfreiheit, wenn wir uns die Zeiträume von sechs und acht Wochen anschauen. Bei den Zeiträumen 12 und 24 Wochen sehen wir aufgrund kleiner Patientenzahlen nur noch numerische Vorteile. Aber ich möchte betonen, dass kein einziger Patient im Vergleichsarm eine Transfusionsfreiheit über 12 oder 24 Wochen erreicht hat.

Ich möchte noch einmal kurz zusammenfassen, worauf unserer Ansicht nach der Zusatznutzen von Luspatercept beruht. Luspatercept sorgt für eine kontinuierliche und langfristige Reduktion des Bedarfs an Erythrozytenkonzentrattransfusionen; und das durch eine stabile Kontrolle der Anämie, durch aktive Verbesserung der patienteneigenen Erythropoese, dabei mit einem reduzierten Risiko von Folgekomplikationen durch die Transfusionen. Wir sehen eine stabile Aufrechterhaltung der Lebensqualität und insgesamt ein wirklich gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns darauf, mit Ihnen diese Aspekte zu diskutieren. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Kupas. – Ich habe die erste Frage an die Kliniker, also an Herrn Wörmann und Herrn Cario. Ab welchem Zeitpunkt kann man im klinischen Alltag von einer Transfusionsunabhängigkeit ausgehen? Ab wann würden Sie sagen, dass man von patientenrelevanten Verbesserungen durch die Vermeidung von Transfusionen sprechen kann? Ab wann ist das zu erwarten? Und – ganz wichtige Frage –: Inwieweit unterscheiden sich Patienten mit einer gemischt heterozygoten Sichelzellerkrankheit

im Krankheitsverlauf und der Transfusionsabhängigkeit von den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet? Damit wir das so ein wenig sortieren können. Wer könnte uns dazu etwas sagen? – Herr Cario oder Herr Wörmann? – Herr Wörmann, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich könnte vielleicht anfangen. – Es ist die zweite Anhörung, die wir zur Beta-Thalassämie haben. Die erste Anhörung war zur Gentherapie und da wird einiges in Zukunft noch dazukommen. Das ist jetzt eine Anhörung zur Behandlung der Patienten, die nicht gentherapeutisch behandelt werden können. Das ist für uns auch nur eine Untergruppe. Der Standard der Therapie bei Patienten mit einer Beta-Thalassämia major, also der schweren Form der Thalassämie, ist die allogene Stammzelltransplantation, und die findet im Kindesalter statt. Herr Cario war von Ihnen als DGHO-Vertreter aufgeführt worden; er ist noch mehr als das, er ist Pädiater. Das ist kein Zufall. Das ist die große Gruppe von Patienten, die zunächst in der Pädiatrie behandelt wird und bei der wir zunehmend in den letzten Jahren, fast schon Jahrzehnten, gelernt haben, dass wir die Patienten, die nicht allogentransplantierbar sind, durch regelmäßige Transfusionstherapie ins Erwachsenenalter hinüberbringen können.

Sie haben gerade die Compound-Heterozytogen angesprochen. Wir sind immer noch sehr simpel in der Klinik. Es gibt eine Thalassämia minor. Das sind Patienten, die eine Anlage zur Thalassämie haben; die können wir nachweisen. Die sind aber nicht transfusionsbedürftig, auch nicht durch die Krankheit belastet. Dann gibt es die Gruppe der ganz schweren, das ist die Thalassämia major, die wir allogentransplantieren, und dann kommt die große Gruppe, die uns vor allem in der internistischen Hämatologie belastet. Das sind die Patienten, die nicht transplantiert wurden, aber eine schwere Form dahin gehend haben, dass sie regelmäßig Transfusionen brauchen.

Herr Hecken, die Frage, die Sie jetzt stellen, ist: Was ist eine Reduktion der Transfusionsfrequenz? Das ist ein individueller Faktor. Jeder dieser Patienten hat – in der Pädiatrie schon und bei uns in der Erwachsenenmedizin – ein absolut fixes Schema, wann er regelmäßig seine Transfusionen bekommt, und das haben die in ihr Leben integriert. Es gibt Patienten, die alle zwei Wochen transfundiert werden müssen, es gibt welche, die alle drei oder alle sechs Wochen transfundiert werden müssen. Wir möchten den Hb-Wert auf einem stabilen Niveau halten, um zum einen sicher zu sein, dass die Lebensqualität so funktioniert, dass die Patienten genügend Sauerstoff haben, die Fatigue nicht so ausgeprägt ist, und wir zum anderen aber auch die Eisenbelastung kontrollieren. Wenn wir heute in der Medizin sagen, Thalassämie, ja, dann ist es die Anämiekontrolle. Das geht mit Erythrozytenkonzentraten und – das ist ganz kritisch – der Kontrolle der Eisenbelastung, weil die Präparate, die dafür zu nehmen sind, hoch nebenwirkungsbeladen sind und wir schauen müssen, wie wir immer einen feinen Weg zwischen der für die Patienten sehr belastenden Eisenbelastung und den Nebenwirkungen der Eisenchelatortherapie bekommen. Das heißt, die erste Frage ist: Wir können das prozentual quantifizieren, indem wir sagen zum Beispiel ein Drittel der Reduktion oder die Hälfte der Transfusion, und das heißt aber vor allem, dass wir die Intervalle damit verlängern können. Das ist eine individuelle und nicht ganz numerisch festzumachende Zahl, weil das an den Patienten festzumachen ist.

Die weitere Frage, die Sie gerade hatten, was die Subgruppen angeht, das ist nicht die Sichelzellerkrankheit, sondern es geht um Thalassämie. Dazu würde ich gerne zu Herrn Cario hinüberspielen, wenn Ihnen das recht wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Cario, Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Dr. Cario (DGHO):** Ich möchte auch gerne die letzte Frage von Ihnen als Erstes aufgreifen, weil Sie explizit nach der Frage Compound-Heterozygotie für Sichelzellkrankheit und Thalassämie fragen, inwiefern die sich abgrenzt. Das ist eine ganz separate Erkrankung, bei der nicht die Thalassämie im Vordergrund steht, sondern die Sichelzellkrankheit. Es gibt viele Patienten, die überhaupt nicht oder nur bei Komplikationen transfundiert werden, sehr wenige Patienten, die im Kontext der primären oder sekundären Schlaganfallprophylaxe transfundiert werden, also eine Behandlung der Sichelzellkrankheit. Das ist ein ganz anderes Krankheitsbild. Deshalb ist das auch keine Krankheit, für die es eine Indikation von Luspatercept gibt. – Das zu dieser Frage der Abgrenzung zur Sichelzellkrankheit.

Zur Frage, wie relevant die Reduktion der Transfusionslast ist: Ich finde ein ganz gutes Beispiel: Als ich angefangen habe, mich mit Thalassämien zu beschäftigen – das ist etwa 25 Jahre her –, war es gang und gäbe, Patienten mit einem hohen Transfusionsbedarf, der bei 200 Gramm Erythrozyten pro Kilogramm und Jahr lag, zu splenektomieren. Die Splenektomie wurde bei diesen Patienten gemacht, um die Transfusionslast zu reduzieren, um weniger Eisen über die Transfusion zuzuführen und besser mit der Chelattherapie zurechtzukommen. Das war damals noch wichtiger als heute, weil man nur einen Chelator zur Verfügung hatte, den man zur Entfernung des Eisens einsetzen konnte, dieses subkutan zu verabreichende Deferoxamin. Das ist etwas besser geworden. Wir haben mehr Möglichkeiten in der Chelattherapie, aber immer noch sehr viele Patienten, die Komplikationen der Eisenüberladung erleiden. Mit dieser Splenektomie damals ist es gelungen, eine Reduktion der Transfusionsbelastung um 25, maximal 30 Prozent zu erreichen. Dafür hat man eine Splenektomie mit all ihren potenziellen Risiken und Komplikationen vorgenommen. Ich finde, das verdeutlicht recht gut, wie wichtig im Gesamtkontext die Reduktion der Transfusionslast für die Patienten ist. Also, das vor allen Dingen zur Vermeidung von Sekundärkomplikationen.

Ein anderer Punkt, den Herr Wörmann erwähnte, ist die für die Patienten relevante Frage der Transfusionsintervalle. Wenn ich anstatt 26 Transfusionen im Jahr nur noch 17 habe, weil ich von zwei Wochen auf drei Wochen gehen kann, dann ist das für den Patienten ein Tag weniger, oder es sind entsprechend weniger Tage im Jahr, in denen der Patient das Krankenhaus aufsuchen muss, um seine Transfusion abzuholen. Das ist eine entscheidende Erleichterung für den Patienten.

Selbst wenn man Intervalle nicht strecken kann oder will, ist eine Reduktion von drei Erythrozytenkonzentraten auf zwei pro Transfusion auch relevant, weil es von der Zeit her kürzer ist und alle anderen transfusionsassoziierten Risiken damit auch vermindert werden. Das zu dieser Einordnung. Wir reden hier von Patienten, die regelmäßig transfundiert werden müssen, keine Stammzelltransplantation vom Familienspender bekommen können und deshalb auf lebenslange Transfusionen angewiesen sind. Einige Ausnahmen gibt es inzwischen mit Gentherapiemöglichkeiten, aber das ist heute nicht das Thema. – So weit von meiner Seite.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Cario. – Jetzt schaue ich in die Runde. Fragen bitte. Wortmeldungen im Chat mit W oder X oder winken. – Herr Jantschak, KBV, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe zunächst eine Frage an den pU, aber möglicherweise können auch die Fachexperten bei der Interpretation helfen. Ich war etwas verwundert, dass die

Patienten, die Luspatercept bekommen haben, häufiger hospitalisiert wurden als die Patienten unter BSC. Woran könnte das liegen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? Wer möchte? – Frau Hofmann-Xu.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Vielen Dank für Ihre Frage, Herr Jantschak. Ich übernehme diese Frage zuerst. – Die Hospitalisierung wurde im Dossier als ein Morbiditätsendpunkt ausgewertet. Es gibt verschiedene Ursachen für eine Hospitalisierung. Wir haben die Verteilung für verschiedene Ursachen angeschaut, und die primäre Ursache für die Hospitalisierung waren in beiden Gruppen, also sowohl in der Luspatercept-Gruppe als auch in der Vergleichsgruppe, die unerwünschten Ereignisse. Deshalb haben wir die Daten genauer angeschaut und im Dossier ausführlich nach SOC/PT dargestellt. Wir haben keine unerwünschten Ereignisse bzw. keine Gruppe an unerwünschten Ereignissen identifizieren können, die das Ergebnis wesentlich beeinflussen. Die meisten sind Einzelfälle, traten nur ganz kurzfristig auf und klangen wieder vollständig ohne Folgeschäden ab. Deshalb können wir hier kein Muster erkennen.

Worauf ich noch gerne hinweisen würde, sind die Daten für die Hospitalisierung bei den Cross-over-Patienten, weil in der BELIEVE-Studie die Patienten im Vergleichsarm in der Open-label-Phase zu der Luspatercept-Gruppe wechseln durften. Es gab insgesamt 92 Cross-over-Patienten, und eine Hospitalisierung trat lediglich nur bei drei Patienten auf, die zu Luspatercept gewechselt hatten. Deshalb gibt es aus unserer Sicht keinen erkennbaren kausalen Zusammenhang zwischen Hospitalisierung und der Therapie mit Luspatercept. Zusammenfassend ist Hospitalisierung aus unserer Sicht ein Ereignis ohne wesentliche Auswirkungen auf den Therapieeffekt von Luspatercept. – Danke sehr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hofmann-Xu. – Herr Jantschak, beantwortet das Ihre Frage?

**Herr Dr. Jantschak:** Ich nehme mit, dass es der pU nicht erklären kann, aber der Effekt ist doch zumindest numerisch gesehen relativ deutlich. Vor dem Hinweis vom pU, dass das Präparat so gut verträglich sei, ruft es gewisse Irritationen hervor. Aber wenn der pU keine Erklärung hat, muss man das akzeptieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe eine Wortmeldung von Herrn Cario. Herr Cario dazu?

**Herr Prof. Dr. Cario (DGHO):** Ich habe mir diese Fälle der Hospitalisierung angeschaut, und es ist tatsächlich so, wie es Frau Hofmann-Xu sagt. Wenn man sich die einzeln betrachtet, findet man überhaupt keine Erklärung dafür, warum ausgerechnet die aus der Luspatercept-Gruppe hospitalisiert wurden. Das sind ganz überwiegend in der Regel völlig normale Infektionskrankheiten, aber auch Unfälle und Ähnliches. Es ist eine Zusammenstellung von Ursachen, die überhaupt keine gemeinsame Verbindung haben, wo man sagt: Okay, das kann irgendwie mit der Therapie zusammenhängen. Also, es gibt tatsächlich keine Erklärung für die Häufung dieser Einzelfälle in dieser Gruppe. So habe ich das für mich herausgelesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Müller mit einer Nachfrage zur Hospitalisierung, dann Herr Jantschak, dann in der normalen Wortmeldeliste

Frau Ludwig, Frau Meidtner und Frau Teupen. – Zunächst Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung und dann machen wir in der normalen Reihenfolge weiter. – Bitte schön, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Guten Morgen! Ich habe auch eine Nachfrage zur Hospitalisierung. Sie reden von Einzelfällen, aber es sind immerhin über 18 Prozent im Luspatercept-Arm und nur 3,6 Prozent im Placeboarm. Ich wollte vor dem Hintergrund noch mal nachfragen. Das hat auch die FB Med angemerkt. Einmal waren Unklarheiten wegen Operationalisierung, das geht noch mal an den pU, und das andere ist die Frage zum deutschen Versorgungskontext. Über die Hälfte der Patienten kamen aus dem Mittleren Osten, Nordafrika, Asien, Australien. Das sind bezüglich Versorgung mit Krankenhäusern ganz unterschiedliche Regionen. Könnte das einen Einfluss auf die Hospitalisierungsrate haben, oder wie sehen Sie überhaupt die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Frau Hofmann-Xu, bitte.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Ich möchte gerne kurz auf die regionalen Unterschiede eingehen, die Sie angesprochen haben, Frau Müller, und zwar haben wir im Dossier die regionalen Unterschiede im Rahmen der Subgruppenanalyse untersucht. Es gibt aber für keinen Endpunkt einen signifikanten Interaktionstest nach Region, weshalb wir davon ausgehen, dass Luspatercept über alle Regionen hinweg homogen wirkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, Sie dazu?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja. – Wir haben eine ganze Sprechstunde für diese Patienten an der Charité. Noch eine kurze Ergänzung zu dem, was Herr Cario sagte: Es ist nicht so, dass die an einem Tag zur Transfusion kommen, das sind zwei Visiten bei uns. Die kommen am Tag vorher, müssen Kreuzblut abgenommen bekommen, dann wird über Nacht gekreuzt, und am nächsten Vormittag sind die Präparate da. Es ist ein relativer Aufwand für die Patienten.

Wir haben inzwischen das Präparat bei uns in der Versorgung eingeführt. Wir haben deshalb noch keine stationäre Behandlung, keine Hospitalisierung, durchführen müssen. Es ist keine Statistik, die ich hier präsentiere. Das, was wir nachvollziehen können, ist, dass ein Teil der Patienten Rückenschmerzen entwickelt und darüber informieren wir sie. Entsprechend werden sie aufgeklärt und im Zweifelsfall melden die sich dann. Aber das ist kein Grund für eine Hospitalisierung. Wir können das im Moment bisher so nicht nachvollziehen, dass da eine hohe Rate von Hospitalisierung herauskommt. Ganz vorsichtig: Es sind vielleicht 18 oder 20 Patienten, keine Statistik, aber wir sehen das Risiko im Moment so bei uns nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt Herr Jantschak noch mal zur Hospitalisierung, danach Frau Ludwig, Frau Meidtner, Frau Teupen. – Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich wollte nur noch mal den Punkt ansprechen, dass wir tatsächlich eine RCT haben, also es ist auch verblindet worden, und dass es vor diesem Hintergrund schwer als reiner Zufallseffekt akzeptiert werden kann. Es ist vor dem Hintergrund schwer verständlich, dass wir hier eigentlich eine recht hochwertige Studie haben, dass das ein Zufallseffekt ist. Das wollte ich nur noch einmal von unserer Seite anmerken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. – Frau Ludwig, dann Frau Meidtner, dann Frau Teupen.

**Frau Dr. Ludwig:** Wenn wir das Thema mit der Hospitalisierung jetzt abgeschlossen haben, habe ich eine Frage. Darauf wurde eben schon kurz darauf eingegangen: Der Ausschluss von gemischten Patienten, die diese Hämoglobin-S/ $\beta$ -Thalassämie haben, also teilweise das Sichelzellgen, teilweise  $\beta$ -Thalassämie. Die sehen Sie jetzt auch nicht im Anwendungsgebiet. Habe ich das so richtig verstanden? – Das ist eine Frage an den pU.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer macht das? – Frau Garz, bitte.

**Frau Dr. Garz (Celgene):** Vielen Dank. – Die HbS- $\beta$ -Thalassämie gehört zu der Sichelzellkrankheit, wie Herr Professor Cario ausgeführt hat. Sie folgt einem eigenen ICD-10-Code und einer eigenen Leitlinie. Deshalb ist sie aus dem Anwendungsgebiet, das wir heute betrachten, ausgeschlossen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Beantwortet das Ihre Frage, Frau Ludwig?

**Frau Dr. Ludwig:** Ja, alles klar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. – Frau Meidtner, bitte.

**Frau Meidtner:** Ich habe einige Fragen zur BELIEVE-Studie. Mit der Stellungnahme wurden weitere Angaben zum Studienverlauf nach dem ersten Datenschnitt vom 11. Mai 2018 nachgereicht, sodass der Studienverlauf für uns insgesamt nun besser nachvollziehbar ist. Aus den Angaben geht hervor, dass die Entblindung der BELIEVE-Studie gegenüber dem Sponsor, das heißt die Entblindung der Daten für die Auswertung, am 25. Juni 2018 erfolgte und dass die Entblindung gegenüber den Studienteilnehmenden und dem ärztlichen Prüfpersonal und damit der Übergang in die offene Extensionsphase ab dem 1. August 2018 erfolgte. Haben wir das so korrekt verstanden? Und: Wodurch wurde der Beginn der offenen Extensionsphase getriggert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer beantwortet das vom pU? – Frau Hofmann-Xu.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Genau, Sie haben es richtig verstanden. Es gibt einmal eine Entblindung für den Sponsor am 25. Juni 2018. Die Entblindung auf Seiten der Studienzentrenebene erfolgte am 1. August 2018. Ab diesem Zeitpunkt fing die Open-label-Phase an.

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

**Frau Meidtner:** Darf ich dazu noch mal nachfragen? – Was war der Startpunkt? Wodurch wurde die Entblindung der Zentren getriggert? Was war sozusagen der Punkt, dass man gesagt hat: Ab dem 1. August starten wir mit dieser offenen Extensionsphase und entblinden die Patienten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hofmann-Xu.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Ab dem Zeitpunkt vom 1. August 2018, also der offiziellen Entblindung, konnten die Patienten laut Studienprotokoll in die Open-label-Phase übergehen. Alles wurde in dem Studienprotokoll vorab festgelegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Frau Meidtner?

**Frau Meidtner:** Wurde in dem Studienprotokoll schon festgelegt, dass das ab dem 1. August 2018 erfolgt? Für mich geht es darum, warum das zu diesem Zeitpunkt festgelegt wurde. Wir haben später diesen Zeitpunkt als Auswertzeitpunkt gewählt; deshalb würden wir gerne wissen, wodurch dieser Zeitpunkt getriggert wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, ich habe Frau Hofmann-Xu so verstanden, als sei das prädefiniert worden, aber Frau Hofmann-Xu, bitte schön.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Genau. Alles wurde so in dem Studienprotokoll festgelegt. Eine Rationale muss ich dennoch noch einmal im Studienprotokoll nachschauen bzw. vielleicht auch nachträglich einreichen. Aber das Einzige, was ich in diesem Moment sagen kann, ist: Alles wurde laut Studienprotokoll durchgeführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hofmann-Xu. – Frau Meidtner.

**Frau Meidtner:** Darf ich noch eine Anschlussfrage dazu stellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Meidtner:** Die von Ihnen eingereichten Auswertungen bis zum Zeitpunkt 1. August 2018 weisen leider Lücken auf. Aus den nachgereichten Daten geht beispielsweise nicht hervor, wie viele Personen aus welchen Gründen die Behandlung bzw. die Studie zu diesem Zeitpunkt abgebrochen hatten und welche Begleitmedikation inklusive der Daten zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten bis zu diesem zusätzlichen Analysezeitpunkt verabreicht wurden. Außerdem adressieren die durchgeführten Analysen nur sehr selektiv einzelne Endpunkte zu diesem Zeitpunkt. Auswertungen zum Endpunkt Mortalität oder zu den Hospitalisierungsgründen fehlen beispielsweise für diesen Zeitpunkt. Für die vorgelegten relativen Risiken zu diesem Zeitpunkt sind weiterhin keine p-Werte berechnet worden. Können Sie dazu weitere Angaben machen? Und: Warum haben Sie sich in der Auswertung gegen eine Nachberechnung der relativen Risiken für den Datenschnitt vom 11. Mai 2018 entschieden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Hofmann-Xu, bitte schön.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Es ist eine Menge an Fragen. Vielleicht fange ich mit der letzten Frage an, warum wir uns im Dossier für den primären Datenschnitt, präzise gesagt für die ersten 48 Wochen, entschieden haben. Es gibt dafür zwei Gründe. Der erste Grund ist: 48 Wochen sind doppelt so lang wie die Anforderung für die Mindestdauer für die Bewertung von Therapieeffekten bei chronischen Erkrankungen. Deshalb stellen 48 Wochen aus unserer Sicht einen adäquaten Zeitraum für die Nutzenbewertung dar. Der zweite Grund dafür war: Nach 48 Wochen erfolgte eine subjektive Beurteilung des Prüfarztes, ob die Patienten in der sogenannten Langzeit-doppelblinden Phase weiterbehandelt werden konnten. Um das damit verbundene Verzerrungspotenzial zu minimieren, haben wir die Nutzenbewertung bzw. die

Ableitung des Zusatznutzens primär auf die ersten 48 Wochen gelegt und die Daten über 48 Wochen hinweg inklusive der Daten bis zum letzten verfügbaren Datenschnitt vom Juli 2019 als ergänzende supportive Information dargestellt, um den Langzeiteffekt von Luspatercept zu beurteilen. Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage zu der Rationale, warum die Nutzenbewertung auf dem ersten Datenschnitt beruhte.

Zu Ihrer anderen Frage gab es einige Punkte. Ich bin mir nicht ganz sicher, ob ich alle Stichworte aufgeschrieben habe. Aber falls aus Ihrer Sicht Daten fehlen, können wir die Daten gerne nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich eine Frage dazu von Herrn Jantschak, dann würde ich Frau Meidtner wieder das Wort geben, um gegebenenfalls nachzufragen und weitere Fragen zu stellen. – Herr Jantschak, bitte dazu.

**Herr Dr. Jantschak:** Frau Xu, Sie haben dargestellt, dass nach 48 Wochen eine subjektive Beurteilung des Prüfarztes dahin gehend stattfand, ob die Patienten Luspatercept weiter fortgeführt einnehmen sollen. Da ist die Frage, ob zu diesem Zeitpunkt – 48 Wochen – die Prüfarzte eine relevante Anzahl Patienten tatsächlich ausgeschlossen haben oder bei wie vielen Patienten diese Therapie konkret fortgeführt wurde. Das heißt also: Haben über den gesamten Beobachtungszeitraum, also 48 Wochen, und dann die verblindete Weiterbehandlung, Weiterbeobachtung, Patienten eher kontinuierlich die Studie verlassen, oder gab es zu diesem Zeitpunkt – 48 Wochen – eine Art Sprung einer größeren Anzahl von Patienten, die dann sozusagen auf Basis der Prüfarzentscheidung nicht weiterbehandelt wurden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. – Frau Hofmann-Xu, bitte schön.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Bis zu dem primären Datenschnitt nach 48 Wochen lag der Anteil an Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, unter Luspatercept bei knapp 20 Prozent, bei der Vergleichstherapie über 20 Prozent, also ungefähr zwischen 20 und 30 Prozent. Das war auch einer der Gründe, warum wir uns im Dossier für die 48 Wochen als Primärbasis für die Ableitung des Zusatznutzens entschieden haben. Was ich an dieser Stelle aber unterstreichen möchte, ist: Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme die Daten bis zum Zeitpunkt der Entblindung dargestellt, im Dossier auch die Langzeitdaten. Die Langzeitdaten liefern ein konsistentes Bild. Das heißt, wir können davon ausgehen, dass die Daten bis Woche 48 eigentlich valide und robust sind. – Danke sehr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Noch einmal zu der Frage, was nach 48 Wochen war: Herr Jantschak hat gefragt, ob es nach der Entscheidung des Prüfarztes nach 48 Wochen einen Treppeneffekt gegeben hat. Sind da viele als nicht mehr für eine Therapie infrage kommend begutachtet worden, oder ist das eher ein kontinuierlicher drop out gewesen, der sich einigermaßen gleichmäßig vollzogen hat? Das war Ihre konkrete Frage, Herr Jantschak, wenn ich das richtig verstanden habe. – Frau Hofmann-Xu, bitte.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Vielen Dank für Ihre Erklärung, Herr Professor Hecken. – Es gab in der Studie kein präspezifiziertes Kriterium für die Entscheidung der Fortsetzung der Therapie ja/nein. Was wir aber in den Daten sehen konnten, ist: Bis zum Zeitpunkt der

Entblindung bzw. zu den weiteren Zeitpunkten war die Behandlungsdauer in den beiden Gruppen vergleichbar. – Beantwortet das Ihre Frage?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Für mich nicht so richtig. Ich frage aber jetzt Herrn Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Ganz konkret die Frage: Wie viele Patienten haben auf Basis der subjektiven Entscheidung des Prüfarztes zum Zeitpunkt 48 Wochen abgebrochen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hofmann-Xu.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Es gab in dem Verlauf des Patientenflussdiagramms leider keine Kategorie für die Ursache für einen Therapieabbruch aufgrund der Prüfarzentscheidung. Deshalb habe ich keine Angabe dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak, das nehmen wir zur Kenntnis. – Man könnte jetzt auch ganz blöd fragen: Wie viel sind nach 48 Wochen, egal aus welchen Gründen, unmittelbar im Zusammenhang mit der 48. Woche herausgegangen? Dann könnte man versuchen, daraus Kaffeesatzleserei zu betreiben. Aber es gibt keine Kategorisierung; also, nehmen wir das einfach so zur Kenntnis. Ja? – Okay. – Dann Frau Meidtner, Sie waren eben unterbrochen worden. Haben Sie noch weitere Fragen?

**Frau Meidtner:** Nein, ich habe keine weiteren Fragen. Meine weitere Frage hat Herr Jantschak gerade gestellt. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Teupen, dann Herrn Wörmann und dann Frau Holtkamp. – Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Ich komme noch einmal zurück, vielleicht zu Herrn Cario und Herrn Wörmann. Wenn wir Sie richtig verstanden haben, haben Sie vorhin ausgeführt, dass Transfusionslast und Transfusionsfreiheit für Sie nicht in jedem Fall, aber zumindest in der Operationalisierung des pU patientenrelevant sind. Das noch mal zur Klarstellung. Sie haben gesagt, 30 Prozent zu Splenektomien wäre ein Hinweis gewesen. – Eine andere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Sie haben Daten zur Lebensqualität nachgereicht. Wir haben hier zwei Fragebögen, den TranQoL und den SF-36. Sie sagen, dass das stabil wäre. Es gibt auf jeden Fall keine Verbesserungen in der Lebensqualität. Müsste man das eigentlich nicht vermuten, wenn das für die Patienten so relevant wäre, dass sie eine Verbesserung haben? Oder ist der vielleicht nicht hinreichend valide für diese spezifische Fragestellung? Also, erst einmal an die Fachgesellschaft und dann an den pU.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Da Herr Wörmann ohnehin als Nächster das Wort hat, würde ich es ihm geben, dann der pharmazeutische Unternehmer, dann Frau Holtkamp, Frau Müller, Herr Jantschak. – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir halten die Transfusionsfreiheit und die Verlängerung der Transfusionsintervalle zum Beispiel um mehrere Wochen für hoch patientenrelevant. Wir sehen auch, dass das in den Lebensqualitätserhebungsbögen nicht herauskommt, aber wir sind eigentlich der Meinung, dass sich die Mehrzahl der Fragen in den Lebensqualitätserhebungsbögen zum Beispiel auf Leistungsfähigkeit bezieht. Die Patienten, die transfundiert werden, haben

denselben Hämoglobingehalt wie die, die Luspatercept bekommen. Das heißt, die sind nicht schlechter dran, sie brauchen nur keine Transfusion. Das, was diesen Lebenszeitgewinn angeht, wird in den Bögen nicht abgefragt, die hier eingesetzt wurden. Sie sind auch nicht feingranulär genug. Das wäre dann das Problem, wenn die Patienten im Kontrollarm kein Erythrozytenkonzentrat hätten bekommen dürfen. Dann wären die bei einem Hb von 5,6 oder 5 oder 6 gewesen. Dann wäre es den Patienten miserabel gegangen. Das geht natürlich ethisch nicht. Das heißt, es hat uns nicht gewundert. Das ist hier schon ein Problem der Lebensqualitätserfassung, das ist nicht feingranulär genug. Wenn ein Patient innerhalb von zwei Wochen in der Woche einen oder einen halben Tag mehr zur Verfügung hat, oder er kann einen Urlaub von vier Wochen statt von zwei machen, weil er zwischendurch nicht in die Charité muss, dann wird das bei der Lebensqualität nicht erfasst. Wir erleben bei den Patienten bei aller differenzierten Kritik, die Sie hier äußern, dass das als Gewinn an Lebensqualität erlebt wird, auch wenn es in den Bögen so nicht abgefragt wurde.

Ich wollte vorhin noch kurz etwas zu den Sichelzellkrankheiten sagen; deshalb hatte ich mich eigentlich gemeldet. Die Sichelzellkrankheit ist eine andere Krankheit. Ich sage deshalb ganz bewusst: Das heißt Sichelzellkrankheit. Früher hieß es Sichelzellanämie und heute heißt es Sichelzellkrankheit, weil die Patienten mit der Sichelzellkrankheit an Gefäßkomplikationen leiden und nicht dominierend an der Anämie. Deshalb ist es richtig, diese Patienten hier herauszunehmen. Hier geht es wirklich um die  $\beta$ -Thalassämie-Patienten, bei denen die Anämie und deren Management im Vordergrund stehen. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Hat der pU noch Ergänzungen zu der Lebensqualität? – Frau Kupas.

**Frau Dr. Kupas (Celgene):** Ich möchte dazu ergänzen, dass es unheimlich schwierig ist, die Lebensqualität zu messen, weil wir in der doppelblinden Studie feste Zeitpunkte haben, nämlich immer zur Luspatercept-Gabe bzw. zur Placebo-Gabe, wo wir die Lebensqualität messen. Aber wir können den Einfluss der Transfusionen oder den Zeitpunkt kurz vor einer Transfusion, wo es dem Patienten vielleicht doch etwas schlechter geht, nicht erfassen. Deshalb ist es so schwierig, die Verbesserung wirklich sauber abbilden zu können. Das in Ergänzung zu dem, was Herr Wörmann gesagt hat. – Ich wollte noch einmal betonen, dass wir hier wirklich eine ganz stabile Lebensqualität sehen; und das sehen wir als deutlich wichtig für den Patienten an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen, beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Teupen:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Holtkamp, Frau Müller, Herrn Jantschak. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Guten Tag! Ich habe zwei Fragen. Einmal möchte ich auf das Nebenwirkungsspektrum zurückkommen. Im Unterschied zu der Indikation, die wir gleich besprechen, gab es hier deutliche Unterschiede bei den schweren Nebenwirkungen und bei den Therapieabbrüchen. Das passt für mich ein wenig ins Bild bei den Hospitalisierungen. Da würde mich von den klinischen Experten interessieren, wie sie das einordnen, also: Wie werten

Sie klinisch das Nebenwirkungsprofil? Ist das händelbar, oder macht das Probleme in der Versorgung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Holtkamp, für diese Frage. – Wer möchte beginnen? – Herr Wörmann, Sie haben eben schon über die Rückenschmerzen gesprochen. Herr Cario, wer von Ihnen oder beide? – Herr Cario, bitte.

**Herr Prof. Dr. Cario (DGHO):** Ich glaube, es ist wichtig, dass wir die Frage mit den Hospitalisierungen und das Nebenwirkungsspektrum trennen. Wenn man sich bei den Hospitalisierungen die Gründe anschaut, dann sind es überwiegend nicht die Nebenwirkungen, die wir gehäuft sehen und die den Patienten Beschwerden machen und über die wir so im Nebenwirkungsspektrum sprechen müssen. Im Fokus stehen hier die Knochenschmerzen, die Herr Wörmann erwähnte, die vor allen Dingen in den frühen Phasen der Therapie wohl in den Studien aufgetreten sind und später nicht mehr so zutage kamen, die von den Patienten überwiegend zu managen waren. Die Patienten kennen diese Schmerzen vom Prinzip her, weil erwachsene Patienten ab dem 3., 4. Lebensjahrzehnt mit  $\beta$ -Thalassämie vor allen Dingen im Vorfeld von Transfusionen solche Knochenschmerzen haben, die durch die verstärkte Knochenmarkaktivität bei sinkendem Hb zustandekommen. Da liegt sicher auch der Zusammenhang mit dem Präparat. Es ist tatsächlich eine Frage, dass so etwas für die Patienten als Dauernebenwirkung sicher schwer zu ertragen wäre, aber offensichtlich nicht so häufig zu Abbrüchen geführt hat, dass das relevant wäre und dass es für die Patienten zu managen war, wenn im Verlauf diese Beschwerden besser waren.

Ein anderes Problem, das bei den Nebenwirkungen oder bei den unerwünschten Wirkungen zu sehen war, ist die Frage Thromboserisiko. Auch das ist zu beachten. Vom Gesamtanteil der Patienten, die solche thrombotischen Ereignisse hatten, ist das aus meiner Sicht überschaubar und kein Grund, dieses Medikament nicht zu verabreichen. Aber man muss schauen, was an potenziellen Kofaktoren für Thromboseneigung und so etwas mit hineinspielt. Das sollte bei der Entscheidung für diese Therapie bei den Patienten sicher berücksichtigt werden. Hier spielt vor allen Dingen in den Studien die Frage einer vorherigen Splenektomie eine Rolle. Das ist über die Pathophysiologie der Thalassämie letztlich gut erklärbar, weil sozusagen durch das Medikament befördert mehr Eigenerythrozyten in der Peripherie erscheinen, die zum Teil eine andere Membranoberfläche haben und deshalb eine gewisse Thrombopenie verleihen, die besonders dann zutage kommt, wenn darunter besonders pathologisch veränderte Erythrozyten nicht rechtzeitig von der Milz entfernt werden können. Das sind sicher Faktoren, die man bei einer Entscheidung für die Therapie berücksichtigen muss, aber das ist auch etwas, was man letztlich kennt und händeln kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Cario. – Frau Kupas, Sie hatten sich noch dazu gemeldet, dann, falls Ergänzungsbedarf besteht, Herr Professor Wörmann. – Frau Kupas dazu.

**Frau Dr. Kupas (Celgene):** Ich möchte das vielleicht noch etwas einordnen. Wenn wir uns den Zeitraum von 48 Wochen anschauen, sehen wir wirklich nur bei den SUE einen signifikanten Unterschied für Luspatercept und insbesondere, wenn man sich anschaut, wie viele Patienten die Therapie abgebrochen haben. Das waren extrem wenige, da haben wir keinen signifikanten Unterschied, und es waren unter Luspatercept nur neun Patienten in dem 48-Wochen-Zeitraum. Auch bei den Hospitalisierungen haben wir uns das ganz genau angeschaut: Können wir da ein Pattern sehen, das dahintersteckt? Es sind scheinbar sehr

viele Einzelfälle. Wir haben darunter Denguefieber, wir haben darunter eine Lebensmittelvergiftung, die dann natürlich auch einer Transfusion bedürfen, wodurch es zu einer Hospitalisierung kommt, die als unerwünschtes Ereignis und als Hospitalisierung gezählt wurde. Wir erklären uns den Effekt darüber. Wir können es nicht 100-prozentig sagen, aber es scheint an dieser Stelle wirklich ein Zufallseffekt zu sein.

Was ich noch betonen möchte, ist: Es ist eine aktive Therapie, die wirklich aktiv die Erkrankung für die Patienten verbessert. Da treten einfach Nebenwirkungen auf, aber wir denken, das Profil insgesamt ist gut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kupas. – Jetzt Frau Garz dazu.

**Frau Dr. Garz (Celgene):** Ich möchte hervorheben, dass es sich bei der Thalassämie um eine sehr komplexe Erkrankung handelt. Wie Herr Professor Cario und Herr Wörmann ausgeführt haben, handelt es sich bei Luspatercept um eine wenig invasive Methode, um die Erythropoese des Patienten aktiv zu verbessern und dadurch die Reduktion der Transfusionslast herbeizuführen und damit auch alle Risiken, die mit der Transfusionstherapie einhergehen, zu kontrollieren und insgesamt so den Gesundheitszustand des Patienten langfristig besser zu kontrollieren.

Wie Frau Kupas ausgeführt hat, handelt es sich vor allem um Grad-1- bis 2-Nebenwirkungen mit wenigen Therapieabbrüchen. Professor Wörmann und Professor Cario sprachen von den Knochenschmerzen. Die Knochenschmerzen treten vor allem in den Zyklen 2 bis 4 auf und nehmen danach ab. Sie sind von mildem Grad, meist mit leichten Schmerzmedikamenten gut kontrollierbar, und sie deuten wahrscheinlich sogar darauf hin, dass im Knochen aktiv Erythropoese verbessert wird. Es ist ein Zeichen dafür, dass Luspatercept wirkt.

Zu den thromboembolischen Ereignissen möchte ich sagen, dass bei diesem Befund in der Fachinformation vermerkt ist, thromboembolische Ereignissen treten bei splenektomierten Patienten häufiger auf. Wir sehen keinen direkten Zusammenhang mit Luspatercept. Es lässt sich nicht mechanistisch erklären, dass hier vermehrt thromboembolische Ereignisse hervorgeführt werden, aber im Fall von splenektomierten Patienten oder Patienten mit mindestens einem Risiko für thromboembolische Ereignisse ist tatsächlich abzuwägen, ob Luspatercept gegeben werden sollte oder ob Luspatercept zusammen mit thromboembolischer Prophylaxe gegeben werden sollte. Insgesamt handelt es sich bei Luspatercept um eine wenig invasive Medikation. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, Sie haben gerade die Hand gehoben. Jawohl, bitte schön, Herr Wörmann dazu. Dann weiter mit Frau Müller und Herrn Jantschak. – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe ein wenig das Problem mit dem Zungenschlag, weil mehrfach das Wort „einfach zu nehmen“ und „einfach Präparat zu nehmen“ fiel. Das ist nicht so, sondern das sind Patienten, die über Jahrzehnte darauf eingestellt sind, die diese Thalassämie managen und regelmäßig Transfusionsintervalle haben. Wenn jetzt die Möglichkeit der Luspatercept-Gabe kommt, dann setzen wir uns mindestens zweimal mit dem Patienten hin und diskutieren, ob das für ihn ein geeignetes Medikament ist, ob er sich davon einen Gewinn verspricht. Wir schauen die Thromboserisiken an, wir sprechen über die Nebenwirkungen. Es sind nicht einfach ein paar Nebenwirkungen, das sind schon deutliche Schmerzen, die die Patienten haben. Trotzdem sind es Schmerzen, die mit WHO-Grad-1-,

also Stufe-1-Präparaten, zu managen sind. Nicht, dass der Eindruck entsteht, man macht das einfach so. Wir haben Patienten, die wissen jedes Mal, wie ihr Hb ist, und das stimmt auf den Punkt hinter dem Komma, dann haben die jetzt Luspatercept, sitzen da mit Tränen in den Augen, weil der Wert auf einmal um zwei Punkte höher ist als sie ihn sonst kennen, also nicht 8, sondern 10 oder 11. Aber es ist schon etwas sehr Eingreifendes für die Patienten. Ich glaube, mit dieser Ernsthaftigkeit muss das Präparat auch eingesetzt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller, dann Herr Jantschak, und dann würde ich einen Cut machen.

**Frau Dr. Müller:** Können Sie mich gut hören? Ich habe zwischendurch immer Internetprobleme. – Ich wollte noch einen anderen Punkt ansprechen, und zwar einen, der von der DGHO in der Stellungnahme angesprochen wurde, die Nachhaltigkeit des Effektes. Ob nun Transfusionsfreiheit oder Reduktion der Transfusionslast, es sind beides Effekte, die über die Dauer bei längeren Behandlungszeiten abgenommen haben. Jetzt ist meine Frage an die Kliniker: Welche Relevanz hat das für Sie? Wie kennen Sie das aus der Praxis? Gibt es die Möglichkeit eines erneuten guten Ansprechens nach einer Behandlungspause? Meine Frage dazu geht auch an den pU: Wir haben hier eine Aktivierung der Erythrozytenreifung. Gibt es irgendwelche Hinweise, dass sich dieser Effekt eventuell erschöpft?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Ich sehe Frau Garz, die sich als Erste für den pU meldet, und dann würden wir an die Kliniker weitergeben. Bitte schön, Frau Garz.

**Frau Dr. Garz (Celgene):** Zunächst zur Wirkweise von Luspatercept: Ja, es ist richtig, es ist eine aktive Therapie, die die Erythropoese fördert. Wir sehen, dass die Patienten mehrfach ansprechen können, also mehrfach eine Reduktion der Transfusionslast um 33 Prozent, aber auch 50 Prozent erreichen können. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass die Wirkweise von Luspatercept im Laufe der Zeit nachlässt. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt erster Teil der Frage, aber auch der zweite, an die Kliniker. Herr Wörmann als Erster und dann Herr Cario.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben noch keine lange Erfahrung, weil das Präparat lange nicht zugelassen war und wir damals nicht in die Studie hineingekommen sind. Da gab es Probleme. Wir wollten an der Studie teilnehmen. Das hatten viele deutsche Zentren, das war noch mit den alten EU-Regularien, als die Teilnahme an diesen Studien sehr schwierig war und viele Länder schneller waren als wir in Deutschland mit den Regularien. Wir haben bisher den Eindruck einer Stabilität, aber das sage ich mit aller Vorsicht, weil wir bisher keine Beobachtung über länger als sechs Monate haben.

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

**Herr Prof. Dr. Cario (DGHO):** Das ist mit der Eigenerfahrung genau das, was Herr Wörmann sagt. Das Präparat ist noch nicht so lange verfügbar, dass wir diesen On-off-Effekt selbst beurteilen können. Der ist berichtet; da gibt es Daten aus den Studien, dass nach Intervallen, in denen wieder mehr Transfusionen erforderlich waren, auch wieder längere Phasen mit reduziertem Transfusionsbedarf auftreten. Letztlich ist, denke ich, ein ganz entscheidender Punkt, über den gesamten Behandlungsverlauf gut zu dokumentieren, wie der

Transfusionsbedarf ist und darauf basierend die Therapieentscheidungen in der Fortführung zu treffen. Aber es gibt einen substanziellen Anteil von Patienten, die einen sehr lange dauernden Effekt haben, und das ist, glaube ich, das Wichtigste.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Cario. – Frau Müller, beantwortet das Ihre Frage mit allen Vorbehalten, weil von Frau Garz gesagt wurde, es gibt dieses Wiederansprechen, und die beiden Kliniker haben gesagt: Wir sehen, dass es berichtet wird, aber wir haben beide noch keine persönlichen Erfahrungen damit gemacht. Das ist ein wenig nebulös, also was heißt nebulös, wir haben von den Klinikern noch keine eigene Erfahrung gehört. Reicht das, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Ich bin komischerweise eben wieder stummgeschaltet worden. Okay. – Im Prinzip ja, von den Klinikern, denn über Erfahrungen, die man nicht hat, kann man nicht berichten; das ist klar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Doch, doch, das kann man schon, das kann man schon.

**Frau Dr. Müller:** Die beiden Professoren von der DGHO machen das hier nicht. – Meine Frage war noch, aber es wurde fast schon beantwortet, dass sich ein On-off-Effekt in der Studie gezeigt hätte, ob man quasi vom Wirkmechanismus eine gewisse Erschöpfung der Aktivierung vielleicht aus frühen Phasen – ich weiß nicht, Phase-I-Studien oder irgendetwas – beobachtet hat, oder ist da gar nichts in der Hinsicht gewesen? Irgendetwas muss passieren, wenn der Effekt erst mal nachlässt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Garz, ich hatte Sie so verstanden, dass Sie sagen, Sie haben so einen On-off-Effekt gesehen, aber wie der zu erklären ist, dazu hatten Sie nichts gesagt. Vielleicht können Sie es jetzt sagen. Vielleicht muss man auch sagen, das wissen wir nicht. – Bitte schön, Frau Garz.

**Frau Dr. Garz (Celgene):** Wir können über den zwischenzeitlichen Wirkverlust innerhalb der Studie nur spekulieren. Es ist richtig, dass nach 33 Prozent Reduktion der Transfusionslast oder Reduktion um 50 Prozent Patienten zum Teil wieder Transfusionen benötigen. Das kann sein, und ich sage ganz bewusst, wir spekulieren an der Stelle, dass Patienten zum Beispiel eine Infektion bekommen haben und dadurch noch mal mehr Transfusionen benötigten. Das kann eine Ausnahmesituation gewesen sein, es kann aber genauso gut sein, dass die Wirkung von Luspatercept nachgelassen hat. Es gibt darauf aber keinerlei Hinweise aus den Studien aus der Phase II oder aus der MDS-Indikation. Bei der MDS-Indikation zum Beispiel sehen wir, dass Patienten teilweise über fünf Jahre mit Luspatercept angesprochen haben, also es ist kein Wirkverlust zu sehen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt Herr Jantschak und dann noch Frau Holtkamp, und dann würde ich versuchen, hier einen Cut zu machen, damit wir zu MDS kommen, das war gerade angesprochen. – Herr Jantschak und dann Frau Holtkamp.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe noch zwei Fragen zum Komplex der Eisenüberladung. Die erste geht an den pharmazeutischen Unternehmer. Im Dossier ist argumentiert worden, dass durch die Reduktion der Transfusionslast möglicherweise die Eisenanreicherung in den Organen reduziert werden kann. Insbesondere wurde auf die Leber hingewiesen. Es hat mich etwas irritiert, dass bei den Nebenwirkungen bei der Leber-Eisen-Konzentration die Patienten unter

Luspatercept scheinbar schlechtere Ergebnisse gezeigt haben. Wie ist zu erklären, dass die Leber-Eisen-Konzentrationen erhöht waren? In der Dossierbewertung gab es dazu keine Statistik, aber zumindest numerisch mehr Patienten, bei denen der Leber-Eisen-Wert erhöht war. Ich war etwas verwundert darüber.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann die Verwunderung nehmen? – Frau Hofmann-Xu, bitte.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Ich habe gerade die Daten zu den Leber-Eisen-Konzentrationen angeschaut. Wir sehen bis Woche 48 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Wir haben auch Daten bis Woche 96 erhoben. Langfristig sehen wir einen positiven Vorteil, also einen Trend auf einen positiven Effekt von Luspatercept gegenüber der Vergleichstherapie.

**Herr Dr. Jantschak:** Frau Xu, ich habe Sie akustisch ganz schlecht verstanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hofmann-Xu, vielleicht müssen Sie Ihr Mikrofon etwas hochhalten. Es war abgehakt, es lag aber wohl daran, dass es gebaumelt hat. Sie müssten es noch einmal wiederholen, Frau Hofmann-Xu.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Gerne wiederhole ich meine Antwort. Ich habe vorhin gesagt, Herr Jantschak, dass wir im Dossier die Daten für die Eisenüberladung bis Woche 48 gezeigt haben, und hinsichtlich der Leber-Eisen-Konzentration gab es bis Woche 48 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Es gibt auch Daten für die Leber-Eisen-Konzentration bis Woche 96, und wir haben diese Daten selbstverständlich angeschaut. Langfristig zeigt Luspatercept schon einen numerischen Vorteil. Das heißt, man kann eigentlich davon ausgehen, dass langfristig irgendwann ein signifikanter Vorteil von Luspatercept zu erwarten wäre.

Ich würde jetzt vielleicht diese Gelegenheit nutzen, um noch einmal einen Punkt zu adressieren. Nach meiner Kenntnis – ich bin kein Mediziner – kann es lange dauern, bis sich die Eisenüberladung im Leberorgan wieder zurückbildet. Aber, wie gesagt, ich bin kein Experte; vielleicht kann meine Kollegin, Frau Garz, das besser erklären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hofmann-Xu. – Frau Garz, bitte.

**Frau Dr. Garz (Celgene):** Die Patienten waren zur Baseline in beiden Studienarmen bereits recht eisenüberladen. Drei Parameter sind in dieser Indikation wichtig: Das ist zum einen das Serum-Ferritin, das sind der LIC und der MIC. Wir sehen innerhalb der 48 Wochen bereits eine signifikante Verbesserung der Serum-Ferritin-Werte. Es ist richtig, dass die Leber-Eisen-Konzentration- und die MIC-Werte bei bereits manifester Eisenüberladung länger brauchen, um auf den gewünschten Referenzwert zu sinken. Wir sehen aber, wie Frau Hofmann-Xu sagte, eine kontinuierliche tendenzielle Verbesserung der LIC- und der MIC-Werte. Deshalb bewerten wir die Leber-Eisen-Werte insgesamt doch positiv. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak, Frage beantwortet? Zweite Frage? Herr Wörmann dazu? Herr Wörmann, dann nehme ich Sie gerade vor, dann Herr Jantschak, Frau Holtkamp, letzte Frage und dann Cut. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich bekomme das in einem Satz hin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie dürfen auch länger.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der Abbau einer Überladung mit Eisen ist ein jahrelanger Prozess. Es dauert unendlich lange, Eisen abzubauen. So planen wir auch mit den Patienten. Es dauert Jahre, um das Eisen abzubauen. Deshalb kann man das, glaube ich, im Rahmen dieser kurzen Studie nicht erfassen. Ich halte es für unbedingt notwendig, das langfristig zu überwachen, aber in dieser Studie kann das so nicht erfasst werden, weil die Eisenregulation im Körper so ist, dass es sechs, zwölf und viel mehr Monate braucht.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Dann habe ich an Herrn Wörmann doch noch eine kurze Rückfrage: Sie haben dargestellt, dass es ein sehr langwieriger Prozess ist, das Eisen aus dem Körper wieder herauszubringen. Aber die meisten Patienten werden bezüglich der Erythrozytenkonzentrate anders als das bei dem beta-Globin-Gen war, nicht auf fast null heruntergesetzt, sondern bekommen immer noch eine relevante Anzahl von Infusionen. Ist bei diesen Patienten überhaupt davon auszugehen, dass dieser Prozess der Eisenüberladung tatsächlich gestoppt bzw. reduziert werden kann, wenn wir hier eigentlich nur über eine Reduktion von 30 Prozent reden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Garz, dann Herr Cario, dann Herr Wörmann und dann Schluss mit Eisen, danach noch Frau Holtkamp. – Bitte schön.

**Frau Dr. Garz (Celgene):** Ich würde gern an der Stelle noch mal den Wert von Luspatercept deutlich machen. Der Gesundheitszustand der Patienten bei  $\beta$ -Thalassämie wird durch zwei Faktoren beeinflusst. Das sind zum einen die Anämie, die die Grunderkrankung hervorruft, und zum anderen die Folgen der Transfusionstherapie, insbesondere die sekundäre Eisenüberladung. Wie Herr Professor Cario und Herr Professor Wörmann ausgeführt haben, ist durch die Reduktion der Transfusionslast langfristig eine bessere Kontrolle des Gesundheitszustandes der Patienten zu erhalten und genau das ist das Ziel von Luspatercept. – Danke.

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

**Herr Prof. Dr. Cario (DGHO):** Das ist eine ganz wichtige Frage, die Herr Jantschak stellt: Gelingt es einem letztlich, auf lange Sicht die Eisenüberladung zu reduzieren? Es ist klar: Solange wir mit Chelatbildern behandeln, um die Eisenüberladung zu senken, ist es eine Frage der Balance. Wie viel Eisen wird bei einer fixen Chelator dosis ausgeschieden und wie viel kommt hinein? In dem Moment, in dem ich weniger Eisenzufuhr habe, und wenn ich ein Drittel an Transfusionslast im Jahr bei gleichbleibender Ausfuhr über den Chelator reduziere, werde ich netto eine Eisen-Exkretion und damit eine Verringerung der Leber-Eisen-Überladung haben. Es gab aus den früheren klinischen Studien zu Luspatercept durchaus beeindruckende Einzelpräsentationen von Patienten mit zum Teil zügiger Reduktion der Leber-Eisen-Überladung. Aber das ist etwas, was sich in der großen Zahl ein wenig nivelliert und deshalb über ein Jahr noch nicht erscheint. Länger war die randomisierte Studie nicht angelegt, um den über zwei oder drei Jahre zu verfolgen. Über solche Zeiträume muss man aber letztlich häufig gehen, um solche Veränderungen signifikant gut darstellen zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann noch ergänzend. Dann hatten Sie noch eine zweite Frage, Herr Jantschak und dann Frau Holtkamp.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Von mir aus keine Ergänzung, es ist alles gesagt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Jantschak, Sie hatten noch einen zweiten Komplex oder noch etwas zum Eisen?

**Herr Dr. Jantschak:** Nein, das war es. Das waren diese beiden Themen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Holtkamp mit der letzten Frage und ihrer zweiten Frage. – Bitte schön, Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

**Frau Holtkamp:** Mich hat in der Tat auch die Nachhaltigkeit dieses Therapieansatzes beschäftigt. Diesen Themenkomplex hatte Frau Müller schon angesprochen. Daraus haben sich zwei Rückfragen ergeben, die hoffentlich schnell gehen, eine an den pU: Sind irgendwelche weiteren Daten zu erwarten, aus denen man schlussfolgern könnte, was die Nachhaltigkeit angeht? An die Kliniker: Würden Sie trotz dieses Fragezeichens bei der Nachhaltigkeit diese Therapie dennoch als Verbesserung des Versorgungsstandards ansehen, angesichts der Tatsache, dass nur – in Anführungszeichen – die Transfusionslast gesenkt, aber keine langfristige Vermeidung erreicht wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Holtkamp. – Zuerst an den pU: Daten, kommt da noch was? Zweitens an die beiden Kliniker. – Wer meldet sich für den pU? – Frau Garz.

**Frau Dr. Garz (Celgene):** Patienten, die mit Luspatercept behandelt werden, werden in eine Langzeitstudie gehen; das ist die ACE536 LTFU001. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt die beiden Kliniker. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir sehen bei den Patienten, dass sie das als Gewinn erleben, wenn sie deutlich weniger transfundiert werden müssen.

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

**Herr Prof. Dr. Cario (DGHO):** Ja, ich würde das auch unterstützen. Wir hatten schon eingangs gesagt, dass es auf jeden Fall ein sehr wichtiges und sinnvolles Ziel ist, das mit der Senkung der Transfusionslast, gegebenenfalls mit der Erweiterung der Transfusionsintervalle sowie Reduktion von Terminen in den Kliniken erreicht wird. Aus klinischer Sicht ist das ein ganz klarer Vorteil für die Patienten.

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

**Frau Holtkamp:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer zusammenfassen? – Frau Kupas, bitte schön.

**Frau Dr. Kupas (Celgene):** Danke, Herr Professor Hecken. – Wir haben jetzt sehr intensiv fast 80 Minuten diskutiert, wir haben auch viel über das Sicherheitsprofil von Luspatercept gesprochen. Dazu möchte ich noch einmal sagen: Wir spielen das natürlich nicht klein, vielleicht sprechen wir lieber von einem Sicherheitsprofil, das in dieser Indikation akzeptabel ist. Wir sehen bei Luspatercept eine Therapie, die die Anämie aktiv kontrollieren kann, die aktiv die patienteneigene Erythropoese verbessert und dadurch für die Patienten zu einer kontinuierlichen und langfristigen Reduktion an Erythrozytenkonzentrattransfusionen führt. Für uns ist das patientenrelevant, und wir sehen hier einen erheblichen Vorteil von Luspatercept. Darauf haben wir den Zusatznutzen begründet. Wir sehen dabei auch eine stabile Aufrechterhaltung der Lebensqualität, was in dieser Indikation sehr wichtig ist. Wie ich vorhin schon gesagt habe, sehen wir in drei der vier Hauptkategorien der unerwünschten Ereignisse keine signifikanten Unterschiede. Deshalb sprechen wir von einem akzeptablen Sicherheitsprofil. Bei den Hospitalisierungen können wir das Pattern leider nicht erklären. Wir denken, das ist ein Zufallsbefund. Wir haben die Daten alle im Dossier und in der Stellungnahme dargestellt. Es ist sehr variabel, und wir sehen insgesamt einen Zusatznutzen für Luspatercept gegeben. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Kupas, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank auch an alle, die die vergangenen 80 Minuten mit uns diskutiert haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Wir werden selbstverständlich zu würdigen und zu werten haben, was hier besprochen worden ist. Wir beenden diese Anhörung. Wir müssen uns jetzt ausloggen und dann wieder einloggen. Ich sage mal so: 80 Prozent oder 83 Prozent der Teilnehmer sehe ich danach wieder, die anderen 17 Prozent verabschiede ich. Ich wünsche Ihnen einen schönen Tag. Hier ist es mittlerweile fast finster, obwohl wir erst High Noon haben. Aber sei es drum: Da machen Anhörungen Spaß. Bis in vier Minuten, dann sehen wir uns wieder, und für den Rest einen schönen Tag. – Danke.

Schluss: 12:23 Uhr