

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Luspatercept (Reblozyl®)

Celgene GmbH

Modul 1 A

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.07.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Therapieeffekte von Luspatercept	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ActBIIR	Activin-Rezeptor IIB
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best-Supportive-Care
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EK	Erythrozytenkonzentrat
ERA	Erythrozyten-Reifungs-Aktivator
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HBB	Hämoglobin- β (bzw. Beta-Globin)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
IE	ineffektive Erythropoese
IgG1-FC	Immunglobulin-G1-Fragment
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
KI	Konfidenzintervall
LIC	Lebereisenkonzentration (<i>liver iron concentration</i>)
LS	Methode der kleinsten Quadrate (<i>least square</i>)
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MIC	myokardiales Eisen (<i>myocardial iron concentration</i>)
MWD	Mittelwertdifferenz
PT	bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>)
RR	relatives Risiko
SF-36	<i>Short Form (36) Health Survey</i>
sFerritin	Serum-Ferritin
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	<i>Standardized MedDRA Query</i>
SOC	Systemorganklasse (<i>system organ class</i>)
SUE	schwerwiegendes UE
TGF- β	<i>transforming growth factor-β</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
TranQol	<i>Transfusion-dependent Quality of life</i>
UE	unerwünschtes Ereignis
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Celgene GmbH
Anschrift:	Joseph-Wild-Straße 20 81829 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Celgene Europe B.V.
Anschrift:	Winthontlaan 6 N 3526 KV Utrecht Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Luspatercept
Handelsname:	Reblozyl®
ATC-Code:	B03XA06

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Luspatercept ist der erste Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der Erythrozyten-Reifungs-Aktivatoren (ERA)¹, der für die Behandlung erwachsener Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist, indiziert ist.

Der Grunderkrankung der Beta-Thalassämie liegt eine ineffektive Erythropoese infolge eines Erythrozyten-Reifungs-Defekts zugrunde. Eine aberrante Überexpression von bestimmten Liganden der *Transforming-Growth-Factor-β* (TGF β)-Superfamilie, die die späte Phase der Erythropoese (Ausreifungsphase) inhibieren, verschärft den Erythrozyten-Reifungs-Defekt. Folgen der ineffektiven Erythropoese sind die chronische Anämie, d. h. ein Mangel an funktionsfähigen Erythrozyten, und ein inert gestörter Eisenstoffwechsel. Durch die lebenslange, notwendige supportive Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK), dem derzeitigen Behandlungsstandard, wird die Eisenüberladung – trotz begleitender Eisenchelationstherapie – verstärkt und führt zu weiteren Folgeerkrankungen.

Luspatercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das aus der modifizierten Extrazellulardomäne des humanen Activin-Rezeptor IIB (ActRIIB) und der humanen Immunglobulin-G1-Fragment (IgG1 FC)-Domäne zusammengesetzt ist. Durch selektive Bindung bestimmter Liganden der TGF-β-Superfamilie unterdrückt Luspatercept deren inhibierenden, Smad2/3-vermittelten Effekt auf die späte Phase der Erythropoese. Luspatercept wirkt somit dem Erythrozyten-Reifungs-Defekt entgegen und fördert die Ausreifung funktionsfähiger Erythrozyten. Diese kann sich positiv auf das Gleichgewicht zwischen Vorläuferzellen und reifen Erythrozyten auswirken, sodass es zu einer Verbesserung der Sauerstoffversorgung, d. h. Vermeidung von Hypoxie und Anämie, kommen kann.

¹ im Englischen: *erythroid maturation agent* (EMA)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt wird durch den neuartigen Wirkmechanismus von Luspatercept der Erythrozyten-Reifungs-Defekt, d. h. ein Aspekt der ineffektiven Erythropoese, adressiert und die Anämie, das Kernmerkmal der Beta-Thalassämie, das im Zentrum aller Komplikationen steht, verbessert.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist	25.06.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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.	25.06.2020	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Transfusionsabhängige Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist	Nicht zutreffend ⁽¹⁾
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>⁽¹⁾ Bei Luspatercept handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden, sodass auch keine zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet benannt wird. Der Zusatznutzen wird im Vergleich zum Studienkomparator der pivotalen Studie dargestellt.</p> <p>zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens erfolgt die Nutzenbewertung anhand der zulassungsbegründenden Studie, d. h. gegenüber dem in der Zulassungsstudie BELIEVE gewählten Komparator. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Ergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens basieren auf den patienten-relevanten Endpunkten der Studie BELIEVE und stellen den Zusatznutzen von Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) gegenüber Placebo + BSC dar. Im Rahmen von BSC war eine regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie in Kombination mit Eisenchelatoren erlaubt. Die vorliegenden Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen beziehen sich somit auf den Vergleich von Luspatercept gegenüber einer bedarfsgerechten, supportiven Transfusions-therapie.

Insgesamt bewirkt die Behandlung mit Luspatercept bei erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist, gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer bedarfsgerechten Behandlung mit EK-Transfusionen in Kombination mit Eisenchelatoren, eine **gute Langzeitkontrolle der Erkrankung sowie Verringerung von Folgekomplikationen** hinsichtlich:

- *einer langfristigen, deutlichen Reduktion der Transfusionsmenge:*
 - konsistent über alle betrachteten klinisch relevanten Zeiträume und Schwellenwerte zeigte sich eine große Einsparung der Transfusionslast:
 - Zeitraum über mindestens 12 Wochen:
 - $\geq 50\%$ Reduktion der Transfusionslast: relatives Risiko (RR) = 5,86 (95 %-Konfidenzintervall (KI): [2,80; 12,29])
 - $\geq 30\%$ Reduktion der Transfusionslast: RR = 2,81 (95 %-KI: [2,00; 3,96])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Zeitraum über mindestens 24 Wochen:
 - $\geq 50\%$ Reduktion der Transfusionslast: RR = 17,00
(95 %-KI: [2,36; 122,59])
 - $\geq 30\%$ Reduktion der Transfusionslast: RR = 14,00
(95 %-KI: [4,53; 43,30])
- darüber hinaus zeigte sich ein starker Vorteil bei der Langfristigkeit der Reduktion der Transfusionslast gemessen als maximale Dauer eines Ansprechens (Luspatercept: 143,4 Wochen vs. Placebo: 48,9 Wochen) sowie einen über die Zeit kumulierten medianen Vorteil von über 20 Wochen
- einige Patienten erreichten sogar eine vollständige Vermeidung von EK-Transfusionen über einen klinisch relevanten Zeitraum von mindestens acht Wochen: RR = 5,00 (95 %-KI: [1,19; 21,01])
- *einer langfristigen, deutlichen Verbesserung der zeitlichen Entlastung der Transfusionen:*
 - über alle betrachteten klinisch relevanten Zeiträume lag eine deutliche, klinisch relevante Minimierung der Transfusionshäufigkeit, gemessen als Anzahl der Transfusionszeitpunkte, vor:
 - Zeitraum über mindestens 12 Wochen: LS-MWD = -0,42
(95 %-KI: [-0,62; -0,23])
 - Zeitraum über mindestens 24 Wochen: LS-MWD = -0,80
(95 %-KI: [-1,15; -0,46])
 - Zeitraum über mindestens 48 Wochen: LS-MWD = -1,43
(95 %-KI: [-2,14; -0,71])
 - darüber hinaus zeigte sich unter Luspatercept eine deutliche Verlängerung des Transfusionsintervalls gegenüber Placebo, gemessen als längster Zeitraum zwischen zwei aufeinanderfolgenden Transfusionszeitpunkten: HR = 0,54
(95 %-KI: [0,42; 0,68])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- *einer langfristigen, miteinhergehenden Regulation der Erythropoese:*
 - mit der Verbesserung des klinischen Zustands des Patienten ging eine große, statistisch signifikante Stabilisierung des Hämoglobin (Hb)-Werts über alle betrachteten klinisch relevanten Zeiträume und somit eine durch Verstärkung der Erythropoese erreichte Verbesserung der Anämie einher:
 - Zeitraum über mindestens 12 Wochen: LS-MWD = 0,28 (95 %-KI: [0,09; 0,48])
 - Zeitraum über mindestens 24 Wochen: LS-MWD = 0,23 (95 %-KI: [0,03; 0,42])
 - Zeitraum über mindestens 48 Wochen: LS-MWD = 0,22 (95 %-KI: [0,03; 0,41])
- *einem sich bereits abzeichnenden Trend einer Normalisierung des Eisenhaushalts:*
 - eine Reduktion der Transfusionslast entspricht auch einer reduzierten zusätzlichen Eisenaufnahme und kann langfristig dazu führen, dass sich die Eisenüberladung (Hämosiderose) normalisiert, d. h. klinisch relevante Eisenparameter im Normbereich liegen, - zur Abschätzung von Trends im Eisenhaushalt hat sich insbesondere der Serum-Ferritin (sFerritin)-Spiegel etabliert:
 - Zeitraum über mindestens 12 Wochen: LS-MWD = -307,78 (95 %-KI: [-438,74; -176,81])
- *einer Aufrechterhaltung der zu Studienbeginn bereits mit der gesunden Population vergleichbaren Lebensqualität:*
 - die stabile Aufrechterhaltung der Lebensqualität ist insbesondere bei chronisch erkrankten Patienten ein wichtiges Therapieziel, welches unter Luspatercept auch bei einer Minimierung supportiver Maßnahmen, insbesondere der Transfusions-therapie, über den gesamten Studienzeitraum hinweg konstant erreicht werden konnte
- *einem gleichzeitig günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, das zu keiner Einschränkung in der Behandlung führt.*

Die Ergebnisse aus BELIEVE zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen sind in Tabelle 1-7 zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Therapieeffekte von Luspatercept

Studie BELIEVE Endpunkt	Anzahl Patienten n ⁽¹⁾ (%) / N ⁽²⁾	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC ⁽³⁾	
		Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität			
Gesamtüberleben (bis zum Datenschnitt vom 01.07.2019)	L: 2 (0,9)/224; mOS = N.E. P: 1 (0,9)/112; mOS = N.E.	HR = 0,17 [0,01; 3,91]	0,230
Morbidität⁽⁴⁾			
Reduktion der Transfusionslast			
um ≥ 50 %/12 Wochen ⁽⁵⁾	L: 82 (36,6)/224 P: 7 (6,3)/112	RR = 5,86 [2,80; 12,25]	< 0,001
um ≥ 50 %/24 Wochen	L: 34 (15,2)/224 P: 1 (0,9)/112	RR = 17,00 [2,36; 122,59]	< 0,001
um ≥ 33 %/12 Wochen ⁽⁵⁾	L: 152 (67,9)/224 P: 27 (24,1)/112	RR = 2,81 [2,00; 3,96]	< 0,001
um ≥ 33 %/24 Wochen	L: 84 (37,5)/224 P: 3 (2,7)/112	RR = 14,00 [4,53; 43,30]	< 0,001
um ≥ 33 % in Woche 13–24 ^(5, 6)	L: 48 (21,4)/224 P: 5 (4,5)/112	RR = 4,80 [1,97; 11,72]	< 0,001
Regulation der Erythropoese			
Hb-Wert [g/dl]/ 12 Wochen	L: 167 (74,6)/224 P: 79 (70,5)/112	LS-MWD = 0,28 [0,09; 0,48]	0,005
Hb-Wert [g/dl]/ 24 Wochen	L: 167 (74,6)/224 P: 79 (70,5)/112	LS-MWD = 0,23 [0,03; 0,42]	0,022
Hb-Wert [g/dl]/ 48 Wochen	L: 167 (74,6)/224 P: 79 (70,5)/112	LS-MWD = 0,22 [0,03; 0,41]	0,021
Transfusionsfreiheit ≥ 8 Wochen	L: 20 (8,9)/224 P: 2 (1,8)/112	RR = 5,00 [1,19; 21,01]	0,012
Reduktion der Eisenüber- ladung⁽⁷⁾			
sFerritin	L: 213 (95,1)/224 P: 104 (92,9)/112	LS-MWD = -307,78 [-438,74; -176,81]	< 0,001
LIC	L: 202 (90,2)/224 P: 103 (92,0)/112	LS-MWD = 0,11 [-1,16; 1,38]	0,868
myokardiales Eisen	L: 201 (89,7)/224 P: 100 (89,3)/112	LS-MWD = -2,39 [-4,67; -0,12]	0,039
Hospitalisierungen	L: 28 (12,5)/224 P: 4 (3,6)/112	RR = 3,50 [1,26; 9,73]	0,009

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie BELIEVE Endpunkt	Anzahl Patienten n ⁽¹⁾ (%) / N ⁽²⁾	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC ⁽³⁾	
		Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Lebensqualität⁽⁴⁾			
SF-36 – Verbesserung um ≥ 5 Punkte			
PCS	L: 37 (17,6)/211 P: 11 (10,7)/103	RR = 1,65 [0,88; 3,10]	0,113
MCS	L: 40 (19,0)/211 P: 15 (14,6)/103	RR = 1,31 [0,76; 2,25]	0,329
TranQol – Gesamtscore			
Verbesserung um ≥ 4 Punkte	L: 65 (30,8)/211 P: 31 (30,1)/103	RR = 1,02 [0,72; 1,46]	0,898
Verbesserung um ≥ 5 Punkte	L: 58 (27,5)/211 P: 26 (25,2)/103	RR = 1,09 [0,73; 1,62]	0,673
Verbesserung um ≥ 6 Punkte	L: 55 (26,1)/211 P: 25 (24,3)/103	RR = 1,07 [0,71; 1,62]	0,732
Sicherheit⁽⁴⁾			
<i>Jegliche UE</i>	L: 208 (93,3)/223 P: 97 (89,0)/109	RR = 1,05 [0,97; 1,13]	0,181
<i>SOC Untersuchungen</i>	L: 42 (18,8)/223 P: 10 (9,2)/109	RR = 2,05 [1,07; 3,93]	0,023
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems</i>	L: 31 (13,9)/223 P: 6 (5,5)/109	RR = 2,53 [1,09; 5,87]	0,023
<i>PT Hyperurikämie</i>	L: 15 (6,7)/223 P: 0 (0,0)/109 ⁽⁸⁾	RR = 15,22 [0,92; 252,07]	0,006
<i>PT virale Infektion der oberen Atemwege</i>	L: 13 (5,8)/223 P: 1 (0,9)/109	RR = 6,35 [0,84; 47,95]	0,037
<i>PT Knochenschmerzen</i>	L: 43 (19,3)/223 P: 8 (7,3)/109	RR = 2,63 [1,28; 5,39]	0,005
SUE	L: 23 (10,3)/223 P: 5 (4,6)/109	RR = 2,25 [0,88; 5,75]	0,078
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	L: 54 (24,2)/223 P: 15 (13,8)/109	RR = 1,76 [1,04; 2,97]	0,028
Therapieabbrüche aufgrund von UE	L: 9 (4,0)/223 P: 1 (0,9)/109	RR = 4,40 [0,56; 34,28]	0,119

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie BELIEVE Endpunkt	Anzahl Patienten n ⁽¹⁾ (%) / N ⁽²⁾	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC ⁽³⁾	
		Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Datenschnitt vom 11.05.2018 (außer anders angegeben). Ergänzende, nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Analysen (<i>kursiv dargestellt</i>)			
<p>(¹) Anzahl Studienteilnehmer mit einem Ereignis.</p> <p>(²) Anzahl analysierter Studienteilnehmer. Für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Morbidität handelt es sich um die ITT-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Zuteilung umfasst. Die Lebensqualität wurde in der HRQoL-Population analysiert, die alle Studienteilnehmer der ITT-Population umfasst, die zur Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt im Studienverlauf eine Erhebung aufwiesen. Die Analyse der Sicherheitsendpunkte erfolgte innerhalb der Safety-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben; Studienteilnehmer wurden dem Studienarm zugeordnet, dessen Behandlung sie auch tatsächlich erhalten haben.</p> <p>(³) Unter BSC wird insbesondere eine bedarfsgerechte Behandlung mit EK-Transfusionen und Eisenchelatoren verstanden.</p> <p>(⁴) Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit beziehen sich auf die ersten 48 Wochen des doppelblinden, vergleichenden Behandlungszeitraums aus BELIEVE; diese Ergebnisse beruhen auf dem primären Datenschnitt vom 11.05.2018.</p> <p>(⁵) Eine Reduktion der Transfusionslast musste mindestens 2 EK-Einheiten in dem betrachteten 12-Wochen-Intervall betragen.</p> <p>(⁶) Primärer Endpunkt der Studie BELIEVE; Darstellung nur in Ergänzung.</p> <p>(⁷) Auf eine Darstellung der Ergebnisse zum Bedarf an Eisenchelatoren wurde in dieser Übersicht verzichtet, da eine aggregierte Darstellung der Ergebnisse methodisch nicht möglich ist; die Ergebnisse zum Bedarf an Eisenchelatoren sind in Modul 4 A, Abschnitt 4.3 dargestellt.</p> <p>(⁸) Nullzellenkorrektur zur Berechnung der Effektschätzer wurde durchgeführt.</p> <p>BSC = Best-Supportive-Care; CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; Hb = Hämoglobin; HR = Hazard Ratio; HRQoL = gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>health-related quality of life</i>); ITT = Intention-to-Treat; KI = Konfidenzintervall; L = Luspatercept-Arm; LIC = Lebereisenkonzentration (<i>liver iron concentration</i>); MCS = psychische Gesundheit (<i>mental component summary</i>); N.E. = nicht erreicht oder nicht berechnet; P = Placebo-Arm; PCS = körperliche Gesundheit (<i>physical component summary</i>); PT = bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>); RR = relatives Risiko; SF-36 = <i>Short Form (36) Health Survey</i>; sFerritin = Serum-Ferritin; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC = Systemorganklasse (<i>system organ class</i>); SUE = schwerwiegendes UE; TranQoL = <i>Transfusion-dependent Quality of Life</i>-Fragebogen; UE = unerwünschtes Ereignis</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Transfusionsabhängige Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Luspatercept ist der erste Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der ERA, der gezielt gegen einen Aspekt des der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungs-Defekts wirkt und damit die Anämie, das Kernproblem der Beta-Thalassämie, verbessert und somit eine Reduktion von EK-Transfusionen ermöglicht sowie die Kontrolle der Erkrankung erleichtert.

Bei Luspatercept handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, sodass bereits durch die Zulassung der medizinische Zusatznutzen als belegt gilt. Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der pivotalen randomisierten, doppelblinden, Phase-III-Zulassungsstudie BELIEVE herangezogen, die in Tabelle 1-7 zusammengefasst sind. Die demographischen und krankheits-spezifischen Charakteristika der eingeschlossenen Patienten sowie das Studiendesign stellen eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sicher.

Insgesamt ergibt sich auf Basis der hohen Evidenzstufe der Studie BELIEVE, des niedrigen Verzerrungspotentials und der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte eine **hohe Aussage-sicherheit** der Ergebnisse. Dementsprechend wird die Evidenzlage als **Hinweis** für einen Zusatznutzen gewertet.

Bezogen auf die einzelnen Endpunktkategorien ist das Ausmaß des Zusatznutzens für Luspatercept zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist, maßgeblich wie folgt begründet:

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität

Insgesamt zeigten sich für die Endpunktkategorie Mortalität, gemessen als *Gesamtüberleben*, keine signifikanten Unterschiede zwischen Luspatercept und Placebo, jeweils in Kombination mit BSC.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Morbidität

Bei der Beta-Thalassämie steht die Anämie infolge einer ineffektiven Erythropoese aufgrund eines Erythrozyten-Reifungs-Defekts im Zentrum aller Komplikationen und macht die Therapie mit EK-Transfusionen lebensnotwendig. Die Anämie und die Folgen der lebenslangen Transfusionstherapie, insbesondere die sekundäre Eisenüberladung, bestimmen den klinischen Zustand der Patienten und stellen eine psychosoziale und zeitliche Belastung dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die *Reduktion der Transfusionslast* bedeutet eine unmittelbare Verbesserung der Symptomlast des Patienten sowie eine bessere Langzeitkontrolle und Verringerung von transfusionsbedingten Komplikationen. Langfristig kann dadurch auch der Eisenhaushalt verbessert werden und Morbidität und Mortalität infolge der sekundären Eisenüberladung gesenkt werden. Sie stellt das höchst mögliche Therapieziel dar, das mit rein medikamentösen Maßnahmen im vorliegenden Anwendungsgebiet erreicht werden kann. Weitere patientenrelevante Endpunkte, die in der Endpunktkategorie Morbidität herangezogen wurden, sind die *Transfusionsfreiheit* und *Hospitalisierungen*. Klinisch relevante Parameter zur Bemessung der Anämie (*Hb-Wert*) und Eisenüberladung (*sFerritin, Lebereisenkonzentration, myokardiales Eisen*), welche im vorliegenden Anwendungsgebiet einen besonderen Stellenwert haben, wurden ergänzend berichtet.

Zusammengefasst zeigten sich für Luspatercept in der Kategorie Morbidität positive Ergebnisse und eine deutliche Überlegenheit gegenüber Placebo hinsichtlich der Förderung der Erythropoese und damit verbundenen Einsparung an EK-Transfusionen. Dies spiegelt sich insbesondere in einer klinisch relevanten und langfristigen Reduktion der Transfusionslast, welche auf einer effektiven Regulation der Erythropoese basiert, wider. Neben der Reduktion der benötigten EK-Einheiten konnte auch die Häufigkeit der Transfusionszeitpunkte reduziert werden. Bei einem Teil der Patienten wurde sogar eine Transfusionsfreiheit über einen klinisch relevanten Zeitraum von mindestens acht Wochen erreicht, ein Therapieerfolg, der quasi nur im Luspatercept-Arm zu verzeichnen war und der den therapierelevanten Nutzen von Luspatercept unterstreicht. Diesen Therapiezielen liegt eine effektive Verbesserung der Erythropoese zugrunde, welche sich in einer stabilen Erhöhung und Aufrechterhaltung des Hb-Spiegels oberhalb des Basis-Hb-Werts – auch bei reduzierter Transfusionslast – widerspiegelt.

Das Potential von Luspatercept hinsichtlich einer Normalisierung des Eisenhaushalts und Reduktion der Eisenüberladung durch Einsparung an EK-Transfusionen zeichnet sich bereits in den Ergebnissen zum sFerritin-Spiegel ab. Langfristige Auswirkungen der reduzierten Eisenaufnahme durch Einsparungen an EK-Transfusionen auf die Eisenüberladung in besonders betroffenen Organen wie Herz und Leber sind zu erwarten.

Diesen durchweg positiven Effekten steht ein Nachteil für Luspatercept hinsichtlich des Endpunkts Hospitalisierungen gegenüber, der jedoch zum Großteil nicht im Verdacht auf einen Zusammenhang mit der Studienmedikation steht und keine Folgeschäden verursachte.

Unter Luspatercept zeigte sich eine bedeutsame Verbesserung der Anämie und deren Kontrolle. Insgesamt liegt somit ein erheblicher Vorteil von Luspatercept gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit BSC, hinsichtlich der Endpunktkategorie Morbidität vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in BELIEVE anhand des *generischen Fragebogens SF-36* sowie des *krankheitsspezifischen Fragebogens TranQol* erhoben.

Insgesamt zeigten sich für die Endpunktkategorie Lebensqualität keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Lebensqualität wurde in beiden Behandlungsarmen über den gesamten Studienverlauf stabil aufrechterhalten und war vergleichbar.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit

In der vorliegenden RCT, in der die aktive und wirksame Substanz Luspatercept gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit BSC, verglichen wurde, ist vereinzelt mit mehr unerwünschten Ereignissen (UE) zu rechnen. Lediglich *schwere UE* traten unter Luspatercept signifikant häufiger auf als unter Placebo – bei Betrachtung der Ergebnisse ohne Berücksichtigung von UE, die in einer stationären Aufnahme resultierten und bereits über den Endpunkt Hospitalisierungen dargestellt wurden, bestätigte sich dieser Nachteil nicht. Statistisch signifikante Unterschiede in den Anteilen an Patienten mit *jeglichen UE*, *schwerwiegenden UE* oder *Therapieabbrüchen aufgrund von UE* lagen zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht vor. Darüber hinaus traten die Ereignisse vornehmlich zu Beginn der Behandlung und im späteren Verlauf nur sehr selten auf, sodass von einer langfristig guten Verträglichkeit von Luspatercept auszugehen ist.

Die a priori festgelegten UE von besonderem Interesse, definiert als Ereignisse der *Standardized MedDRA Query (SMQ)* „Malignitäten“ und „Prämaligne Erkrankungen“ traten in keinem der beiden Behandlungsarme auf.

Insgesamt zeigten sich für die Endpunktkategorie Sicherheit weder Hinweise auf einen größeren noch auf einen geringeren Nutzen von Luspatercept im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit BSC. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Luspatercept ist somit als günstig einzustufen und führt zu keiner Einschränkung in der Behandlung.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Luspatercept beruhen auf der doppelblinden randomisiert kontrollierten Phase-III-Studie BELIEVE. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist aufgrund der hohen Evidenzstufe der Studie (1b) sowie des geringen Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene als hoch einzustufen. Entsprechend lässt sich basierend auf den Ergebnissen aus BELIEVE ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableiten. Folgende Aspekte sind bei der Bewertung des Zusatznutzens relevant:

- Die Beta-Thalassämie ist eine seltene, erblich bedingte, hämatologische Erkrankung mit einer erheblichen Krankheitslast und Beeinträchtigung der Lebensqualität. Dabei spielen sowohl erkrankungsbedingte als auch therapiebedingte, d. h. transfusionsbedingte, klinische und psychosoziale Komplikationen eine große Rolle. Im Zentrum aller Komplikationen steht die chronische Anämie infolge einer ineffektiven Erythropoese aufgrund eines Erythrozyten-Reifungs-Defekts, die die Transfusionstherapie mit EK, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren, notwendig macht.
- Die derzeit einzige zugelassene Therapieoption, die supportive Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit Eisenchelatoren, stellt aufgrund von teils schwerwiegenden klinischen, zeitlichen und psychosozialen Limitationen nur eine unzureichende therapeutische Maßnahme dar. Dennoch sind Patienten mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie ihr Leben lang darauf angewiesen.
- Entsprechend stellt die Reduktion der Transfusionslast das bedeutendste Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Aus Sicht der Patienten wirkt sich jede Reduktion der Transfusionslast bzw. Transfusionshäufigkeit positiv auf das Wohlbefinden aus. Eine Transfusionsreduktion bedeutet für die Patienten
 - einen Zeitgewinn und somit eine verbesserte Autonomie,
 - ein reduziertes Risiko für Siderose-bedingte Komplikationen und einen reduzierten Bedarf an Eisenchelatoren,
 - ein reduziertes Risiko für transfusionsbedingte Infektionen und weitere transfusionsassoziierte klinische Komplikationen sowie
 - eine Verbesserung des emotionalen Wohlbefindens.
- Luspatercept ist der erste Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der ERA und damit die erste aktive, medikamentöse Therapie gegen die Anämie bei erwachsenen, transfusionsabhängigen Patienten mit Beta-Thalassämie. Luspatercept adressiert den Erythrozyten-Reifungs-Defekts und verbessert damit die Anämie, das Kernproblem der Beta-Thalassämie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Luspatercept bewirkt bei Patienten mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie:
 - eine kontinuierliche und langfristige Reduktion des Bedarfs an EK-Transfusionen sowohl hinsichtlich der Menge als auch hinsichtlich der Häufigkeit. Dies bedeutet zum einen eine Verbesserung des klinischen Zustandes der Patienten und zum anderen eine Verringerung von Nebenwirkungen und Folgekomplikationen, insbesondere des Risikos für Siderose-bedingte Folgeschäden, die mit regelmäßigen Transfusionen verbunden sind. Langfristig ist eine Reduktion des Bedarfs an Eisenchelatoren zu erwarten. Zudem geht die Reduktion von Transfusionen mit einem Zeitgewinn sowie einer Verbesserung des emotionalen Wohlbefindens einher.
 - eine Verbesserung der Anämie durch Förderung der Erythropoese.
 - eine stabile Aufrechterhaltung der Lebensqualität bei reduzierter Transfusionslast.
 - ein Erreichen all dieser Wirksamkeitsparameter bei einem insgesamt günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, das zu keiner Einschränkung von mit Luspatercept behandelten Patienten führt.

Grundsätzlich gilt entsprechend § 5 Absatz 7 des 5. Kapitels der VerfO für Luspatercept zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist, der Zusatznutzen als belegt. Die großen und bisher nicht erreichten Vorteile in der Wirksamkeit werden durch die bei einem Vergleich einer aktiven, wirksamen Therapie mit Placebo erwartbaren erhöhten Rate an Patienten mit schweren UE nicht eingeschränkt. Dies spiegelt sich insbesondere in einer stabilen, aufrechterhaltenen Lebensqualität wider. Aufgrund der hohen Evidenzstufe und niedrigen Verzerrung auf Studien- und Endpunktebene ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse hoch.

Insgesamt lässt sich so das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise quantifizieren und führt zu einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Luspatercept.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Laut Produktinformation von Reblozyl® lautet das Anwendungsgebiet von Luspatercept folgendermaßen:

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

Demnach besteht die Zielpopulation von Luspatercept grundsätzlich aus erwachsenen Patienten, die an einer Anämie aufgrund einer Beta-Thalassämie leiden.

Die Patienten in der Zielpopulation sind des Weiteren auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen, d. h. transfusionsabhängige Beta-Thalassämie-Patienten. Hierunter fallen insbesondere Patienten mit *Beta-Thalassaemia major* oder mit schwereren Formen der *Beta-Thalassaemia intermedia*. Nicht von der Zielpopulation erfasst sind hingegen Patienten, die keine oder nur gelegentlich EK-Transfusionen erhalten (z. B. Patienten mit *Beta-Thalassaemia minor* oder mit leichteren Formen der *Beta-Thalassaemia intermedia*).

Patienten mit einer gemischt-heterozygoten Beta-Thalassämie gehören daher ebenfalls der Zielpopulation an, sofern die phänotypische Ausprägung des Genotyps einer Beta-Thalassämie entspricht (einschließlich Hämoglobin E/Beta-Thalassämie). Gemischt-heterozygote Erkrankungen ohne Beta-Thalassämie-Phänotyp (z. B. Sichelzellkrankheit bei HbS/Beta-Thal), sind hingegen nicht Teil der Zielpopulation.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist. Das primäre Therapieziel in dieser Indikation ist die Verminderung der Anämie-assoziierten Morbidität, die Verbesserung der Langzeitkontrolle der Erkrankung, Verringerung von transfusionsbedingten Komplikationen und der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität und der Autonomie der Patienten.

Es besteht eine hohe Krankheitslast für Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Beta-Thalassämie. Die chronische Anämie infolge einer ineffektiven Erythropoese, die als Kernmerkmal der Erkrankung angesehen werden kann, steht im Zentrum aller Komplikationen und macht die Therapie mit EK-Transfusionen lebensnotwendig. Diese dauerhafte Therapie überführt die Erkrankung zwar in einen chronischen Zustand, jedoch geht sie im Verlauf mit teils schwerwiegenden Komplikationen einher, insbesondere der sekundären Eisenüberladung, die trotz Eisenchelattherapie oftmals nur unzureichend kontrolliert werden kann und maßgeblich zur Morbidität und Mortalität beiträgt.

Insgesamt stellt die Beta-Thalassämie, insbesondere die Anämie infolge einer ineffektiven Erythropoese, eine enorme physische und psychische Belastung für den Patienten dar. Dies beruht vor allem auf den durch die Anämie bedingten, körperlichen Einschränkungen als auch den Risiken der notwendigen supportiven Transfusionstherapie mit EK und ggf. Eisenchelatoren.

Grundsätzlich bildet eine supportive Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit Eisenchelatoren die Basis einer lebenslangen Behandlung. Für Patienten, für die potentiell kurative Therapieansätze (allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) oder Betibeglogene Autotemcel) nicht infrage kommen, ist dies die einzige Therapieoption.

Die Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit Eisenchelatoren ist für die Patienten mit signifikanten Belastungen verbunden. Sie ist zwar lebensnotwendig und ermöglicht den Patienten eine weitestgehend normale Entwicklung im Kindesalter, birgt aber das Risiko teils schwerwiegender Folgekomplikationen, insbesondere die Eisenüberladung, und vermag keine stabile Verbesserung der Anämie zu erreichen. Zudem ist oftmals die Gabe von Eisenchelatoren notwendig. Aufgrund dieser Limitationen geht die Transfusionstherapie mit erheblichen klinischen, psychosozialen und zeitlichen Belastungen für den Patienten einher und stellt nur eine unzureichende therapeutische Maßnahme dar.

Es besteht ein ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einem Arzneimittel, das die Transfusionslast senkt und zu einer besseren Kontrolle der Erkrankung, insbesondere der Anämie führt. Mit Ausnahme der alloSZT und der Gentherapie mit Betibeglogene Autotemcel bestehen derzeit keine Therapieoptionen, die eine ursächliche Behandlung und damit eine potentielle Heilung der Erkrankung ermöglichen. Die Komplikationen einer alloSZT steigen mit zunehmendem Alter an, u. a. aufgrund von relevanten Organschäden infolge der Erkrankung, die das transplantationsassoziierte Mortalitätsrisiko auf ein inakzeptables Niveau anheben. Erwachsene Patienten werden daher nur selten transplantiert. Für Patienten, die für einen potentiell kurativen Therapieansatz nicht infrage kommen, stehen keine weiteren Behandlungsalternativen – mit Ausnahme der supportiven Transfusionstherapie mit EK und Eisenchelatoren– zur Verfügung.

Unter Berücksichtigung der mangelnden Therapiealternativen und bedeutsamen Limitationen und Risiken einer Transfusionstherapie besteht für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ein großer, ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einem Arzneimittel, das die Transfusionslast senkt und zu einer besseren Kontrolle der Erkrankung, insbesondere der Anämie, führt.

Luspatercept verbessert die Anämie, indem es zur Förderung der Erythropoese beiträgt und somit die Transfusionslast senkt. Dies entspricht einer für den Patienten spürbar besseren Kontrolle der Erkrankung. Luspatercept ist die erste rein medikamentöse Therapie für Patienten mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, die gezielt einen Aspekt des Erythrozyten-Reifungs-Defekts adressiert. Durch die Verstärkung der gesunden Erythropoese kann eine anhaltende Verbesserung der Anämie erreicht werden, die sich in einer klinisch relevanten Reduktion der Transfusionslast, teilweise sogar einer Transfusionsfreiheit, widerspiegelt. Für den Patienten bedeutet dies eine bessere Kontrolle der Beta-Thalassämie. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Luspatercept ist gleichzeitig günstig und führt zu keiner Einschränkung in der Behandlung.

Luspatercept stellt somit eine aktive Therapieoption dar, die einen ursächlichen Aspekt der Erkrankung behandelt, anstelle einer lediglich supportiven Therapie, zu der die EK-Transfusionen gezählt werden. Durch die anhaltende Förderung der körpereigenen Erythropoese werden schwankende Hb-Spiegel, wie sie im Rahmen der Transfusionstherapie auftreten, und das damit verbundene Risiko wiederkehrender Anämie-Symptome vermieden.

Die Verabreichung von Luspatercept erfolgt als subkutane Injektion alle drei Wochen. Im Gegensatz zu EK-Transfusionen, welche mit einem hohen Aufwand durch Testung, Beschaffung, Dokumentation und Verabreichung einhergehen, geht die Behandlung mit Luspatercept mit einem deutlich geringeren Aufwand für die Patienten, deren Angehörigen und das medizinische Personal einher. Weitere Nachteile einer Transfusionstherapie, wie begrenzte Verfügbarkeit passender Spender-EK und ein Restrisiko für Infektionen, treffen für Luspatercept ebenfalls nicht zu, was dessen Anwendung deutlich vereinfacht.

Damit deckt Luspatercept den dringenden therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Transfusionsabhängige Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist	171 – 301
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Transfusionsabhängige Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist	Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist	beträchtlich	171 – 301
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Transfusionsabhängige Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist	Standardpatient (77 kg) Mit 16 % MwSt.: 85.706,01€ – 114.888,55 € ⁽¹⁾ Mit 19 % MwSt.: 88.059,83 € – 118.043,41 € ⁽¹⁾
		Durchschnittspatient in BELIEVE (58 kg) Mit 16 % MwSt.: 58.365,08 € – 85.706,01 € ⁽¹⁾ Mit 19 % MwSt.: 59.967,16 € – 88.059,83 € ⁽¹⁾
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ⁽¹⁾ Im ersten Therapiejahr können in der unteren Dosierungsspanne maximal 16 Behandlungszyklen mit der Dosierung von 0,8 mg/kg und in der oberen Dosierungsspanne maximal 15 Behandlungszyklen mit der Dosierung von 1,25 mg/kg verabreicht werden. Entsprechend werden die Grenzen der dargestellten Spanne der Jahrestherapiekosten im ersten Therapiejahr nicht erreicht.</p> <p>MwSt. = Mehrwertsteuer</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Transfusionsabhängige Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist	Nicht zutreffend ⁽¹⁾		
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>⁽¹⁾ Bei Luspatercept handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden, sodass auch keine zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet benannt wird.</p> <p>zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Dosierung

Vor jeder Reblozyl-Anwendung muss der Hb-Spiegel der Patienten bestimmt werden. Wenn vor der Dosisgabe eine Transfusion mit EK erfolgt, ist der Hb-Spiegel vor der Transfusion als Grundlage für die Dosierung heranzuziehen.

Die empfohlene Anfangsdosis von Reblozyl ist 1,0 mg/kg, subkutan verabreicht einmal alle 3 Wochen.

Bei Patienten, die nach ≥ 2 aufeinanderfolgenden Dosen (sechs Wochen) der Anfangsdosis 1,0 mg/kg kein Ansprechen erreichen, wobei Ansprechen als Reduktion der EK-Transfusionslast um mindestens ein Drittel definiert ist, ist die Dosis auf 1,25 mg/kg zu erhöhen.

Die Dosis darf nicht über die maximale Dosis von 1,25 mg/kg einmal alle drei Wochen hinaus erhöht werden.

Wenn ein Patient kein Ansprechen mehr zeigt (wenn die EK-Transfusionslast nach einem ersten Ansprechen wieder ansteigt), ist die Dosis um eine Dosisstufe zu erhöhen.

Dosisreduktion und Dosisverzögerung

Im Falle eines Hb-Anstiegs > 2 g/dl innerhalb von 3 Wochen Luspatercept-Behandlung ohne Transfusionen, ist die Reblozyl-Dosis um eine Dosisstufe zu reduzieren.

Ist der Hb-Wert ohne Transfusionen für mindestens drei Wochen $\geq 11,5$ g/dl, sollte mit der nächsten Dosis gewartet werden, bis der Hb-Wert $\leq 11,0$ g/dl ist. Kommt es gleichzeitig zu einem schnellen Anstieg des Hb-Wert (> 2 g/dl innerhalb von drei Wochen ohne Transfusion), ist nach der Dosisverzögerung eine Dosisreduktion um eine Stufe (Minimum 0,8 mg/kg) zu erwägen.

Die Dosis darf nicht unter 0,8 mg/kg gesenkt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wenn Patienten persistierende behandlungsbedingte Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher aufweisen, ist mit der Behandlung zu warten, bis sich die Toxizität gebessert hat oder auf das Ausgangsniveau zurückgekehrt ist.

Nach einer Dosisverzögerung sollten Patienten wieder die vorherige Dosis oder eine reduzierte Dosis gemäß der Anleitung zur Dosisreduktion erhalten.

Versäumte Dosen

Falls eine geplante Anwendung der Behandlung versäumt oder verzögert wurde, erhält der Patient so bald wie möglich Reblozyl und die Dosisgabe wird wie verordnet fortgesetzt mit mindestens drei Wochen Abstand zwischen den Dosen.

Patienten mit Verlust des Ansprechens

Wenn Patienten nicht mehr auf Reblozyl ansprechen, sollten die ursächlichen Faktoren (z. B. ein Blutungsereignis) überprüft werden. Wenn typische Ursachen für einen Verlust des hämatologischen Ansprechens ausgeschlossen wurden, ist eine Dosiserhöhung, wie oben beschrieben, zu erwägen.

Behandlungsabbruch

Die Behandlung mit Reblozyl 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.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation (Liste der sonstigen Bestandteile) genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Thromboembolische Ereignisse

Für Patienten mit Beta-Thalassämie wurden in einer kontrollierten klinischen Studie bei 3,6 % (8/223) der mit Luspatercept behandelten Patienten thromboembolische Ereignisse (TEEs) gemeldet. Gemeldete TEEs umfassten tiefe Venenthrombose (TVT), Pfortaderthrombose, Lungenembolien und ischämischen Schlaganfall. Alle Patienten mit TEEs waren splenektomiert und wiesen mindestens einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung von TEE auf (z. B. Vorgeschichte von Thrombozytose oder gleichzeitige Anwendung einer Hormonersatztherapie). Das Auftreten von TEE korrelierte nicht mit erhöhten Hb-Spiegeln. Der mögliche

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen der Behandlung mit Luspatercept sollte gegen das potenzielle Risiko von TEEs bei Beta-Thalassämie-Patienten mit Splenektomie und mit anderen Risikofaktoren für die Entwicklung von TEE abgewogen werden. Eine Thromboseprophylaxe gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien sollte bei Patienten mit Beta-Thalassämie mit höherem Risiko in Betracht gezogen werden.

Erhöhter Blutdruck

In kontrollierten klinischen Studien bei Beta-Thalassämie verzeichneten Patienten, die Luspatercept erhielten, einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks von 5 mmHg gegenüber dem Ausgangswert. Der Blutdruck sollte vor jeder Luspatercept-Verabreichung überwacht werden. Im Falle einer persistierenden Hypertonie oder von Verschlechterungen einer vorbestehenden Hypertonie, ist die Hypertonie der Patienten gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien zu behandeln.

Natriumgehalt

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

Weitere ausführliche Informationen sind Modul 3 A Abschnitt 3.4 sowie der aktuellen Fach- und Gebrauchsinformation für Luspatercept (Reblozyl®) zu entnehmen.