

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Luspatercept (Reblozyl®)

Celgene GmbH

Modul 1 B

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.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

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).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ActRIIB	Activin-Rezeptor IIB
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
AML	akute myeloische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best-Supportive-Care
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EK	Erythrozytenkonzentrat
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module</i>
EPO	Erythropoetin
ERA	Erythrozyten-Reifungs-Aktivator
ESA	Erythropoese-stimulierende Agenzien (<i>erythropoiesis-stimulating agents</i>)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HI-E	erythroides Ansprechen (<i>hematologic improvement-erythroid</i>)
HR	Hazard Ratio
IE	ineffektive Erythropoese
IgG1-FC	Immunglobulin-G1-Fragment
IPSS-R	<i>International Prognostic Scoring System-revised</i>
IWG	<i>International Working Group</i>
KI	Konfidenzintervall
LS	Methode der kleinsten Quadrate (<i>least square</i>)
MCID	minimale klinische Relevanzschwelle (<i>minimal clinically important difference</i>)
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mOS	medianes Gesamtüberleben (<i>median overall survival</i>)
MWD	Mittelwertdifferenz
PT	bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>)
QoL-E	<i>Quality of life-E</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RR	relatives Risiko
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>
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	<i>World Health Organization</i>
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 aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, indiziert ist.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet der Niedrigrisiko-MDS tritt bei ca. 70 – 80 % der Patienten als Erstmanifestation eine Anämie infolge eines Erythrozyten-Reifungs-Defekts auf, welche auch als Kernsymptom angesehen werden kann und die Indikation zur Behandlung darstellt. Verschärft wird der Erythrozyten-Reifungs-Defekt durch die aberrante Überexpression von bestimmten Liganden der *Transforming-Growth-Factor-β* (TGF β)-Superfamilie, die die späte Phase der Erythropoese (Ausreifungsphase) inhibieren.

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.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt wird durch den neuartigen Wirkmechanismus von Luspatercept der der Anämie zugrundeliegende Erythrozyten-Reifungs-Defekt korrigiert und die Anämie, das Kernproblem der Niedrigrisiko-MDS, 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 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“.		

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, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist	25.06.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	
B	Transfusionsabhängige Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Nicht zutreffend ⁽¹⁾
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. 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 Unterstreichungen 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>EPO = Erythropoetin; MDS = Myelodysplastische Syndrome; 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 MEDALIST 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 patientenrelevanten Endpunkten der Studie MEDALIST 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 den derzeitigen Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet abbildet. Die vorliegenden Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen beziehen sich auf den Vergleich von Luspatercept gegenüber einer bedarfsgerechten, supportiven Transfusionstherapie bei erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.

Die Behandlung mit Luspatercept bewirkt gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer bedarfsgerechten Behandlung mit EK-Transfusionen, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren, eine **Verbesserung der Anämie und Aufrechterhaltung der Lebensqualität sowie Autonomie** bei gleichzeitiger **Vermeidung von Transfusionen** und somit auch einer **Minimierung transfusionsassoziierter Risiken und Folgekomplikationen**. Dies ist insbesondere begründet auf:

- *einer schnell einsetzenden und langfristigen, klinisch relevanten Vermeidung von EK-Transfusionen:*
 - konsistent über alle betrachteten klinisch relevanten Zeiträume zeigte sich unter Luspatercept deutlich häufiger und schneller eine vollständige Vermeidung von EK-Transfusionen. Diese ist zum einen auf das Fehlen von Anämie-Symptomen zurückzuführen, die Anlass zu einer erneuten Transfusion darstellen würden, und entspricht zum anderen einer Vermeidung von transfusionsassozierten Folgekomplikationen:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Transfusionsfreiheit über mindestens 8 Wochen:
 - relatives Risiko (RR) = 2,88 (95 %-KI: [1,56; 5,31])
 - HR = 3,92 (95 %-KI: [2,12; 7,25])
- Transfusionsfreiheit über mindestens 12 Wochen:
 - RR = 3,56 (95 %-KI: [1,59; 7,99])
 - HR = 3,56 (95 %-KI: [1,75; 7,23])
- Transfusionsfreiheit über mindestens 16 Wochen:
 - RR = 4,80 (95 %-KI: [1,51; 15,26])
 - HR = 4,25 (95 %-KI: [1,81; 9,98])
- Transfusionsfreiheit über mindestens 24 Wochen:
 - RR = 9,93 (95 %-KI: [1,36; 72,64])
 - HR = 5,78 (95 %-KI: [2,06; 16,17])
- darüber hinaus zeigte sich ein starker Vorteil hinsichtlich der Langfristigkeit der Vermeidung von Transfusionen, gemessen als längste Dauer eines transfusionsfreien Zeitraums: HR = 0,46 (95 %-KI: [0,33; 0,63])
- *einer langfristigen Verbesserung der Erythropoese:*
 - die Verbesserung des klinischen Zustands des Patienten findet Ausdruck in einer großen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Stabilisierung des Hb-Werts, die über den gesamten Studienverlauf anhielt und die effektive Verstärkung der Erythropoese und Vermeidung der Anämie widerspiegelt:
 - LS-MWD = 0,54 (95 %-KI: [0,34; 0,74])
 - SMD = 0,61 (95 %-KI: [0,33; 0,89])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- *einer deutlichen Überlegenheit hinsichtlich des Erreichens eines erythroiden Ansprechens (HI-E):*
 - auch das klinisch relevante Therapieziel HI-E, das die Verbesserung der MDS-bedingten erythroiden Zytopenie (die Anämie) unter Berücksichtigung von sowohl klinisch relevanten Anhebung des Hb-Spiegels als auch Senkung der Transfusionslast abbildet, wurde unter Luspatercept sowohl häufiger als auch schneller erreicht:
 - RR = 4,47 (95 %-KI: [2,38; 8,41])
 - HR = 4,37 (95 %-KI: [2,48; 7,70])
 - darüber hinaus zeigte sich unter Luspatercept auch eine deutliche, klinisch relevante zeitliche Entlastung durch Verringerung der Häufigkeit notwendiger Transfusionstermine – im Mittel entspricht diese Entlastung einer Verringerung der Transfusionstermine von fast 19 Tagen auf knapp 13 Tage pro Jahr, also etwa einer Woche weniger Fehltagen bei der Arbeit bzw. aufzubringende Zeit für die Therapie:
 - LS-MWD = -1,78 (95 %-KI: [-2,46; -1,11])
 - SMD = -0,62 (95 %-KI: [-0,91; -0,32])
- *einer über den gesamten Studienzeitraum stabil aufrecht erhaltenen, guten Lebensqualität und somit Vermeidung der weiteren Beeinträchtigung der Lebensqualität durch den Krankheitsverlauf:*
 - die über den EORTC QLQ-C30 erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität blieb auch unter Luspatercept bei Minimierung der supportiven Maßnahmen, insbesondere der Transfusionstherapie, konstant gut
 - der Effekt der Vermeidung von Transfusionen auf den Alltag der Patienten zeigte sich insbesondere im signifikant höheren Anteil an Patienten unter Luspatercept, die zu Woche 24 keine Beeinträchtigung des Alltags durch die Transfusionsabhängigkeit wahrnahmen; der Anteil im Luspatercept-Arm betrug 44,5 % im Vergleich zu 20,8 % im Placebo-Arm (p = 0,003)
- *einem gleichzeitig günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, das zu keiner Einschränkung in der Behandlung führt.*

Die Ergebnisse aus MEDALIST 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 MEDALIST 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: 27 (17,6)/153; mOS = N.E. P: 18 (23,7)/76; mOS = N.E.	HR = 0,75 [0,41; 1,38]	0,357
Morbidität			
Transfusionsfreiheit (Woche 1 – 24)			
≥ 8 Wochen	L: 58 (37,9)/153 P: 10 (13,2)/76	RR = 2,88 [1,56; 5,31]	< 0,001
≥ 12 Wochen	L: 43 (28,1)/153 P: 6 (7,9)/76	RR = 3,56 [1,59; 7,99]	< 0,001
≥ 16 Wochen	L: 29 (19,0)/153 P: 3 (3,9)/76	RR = 4,80 [1,51; 15,26]	0,002
≥ 24 Wochen	L: 20 (13,1)/153 P: 1 (1,3)/76	RR = 9,93 [1,36; 72,64]	0,003
<i>Regulation der Erythropoese</i> <i>Hb-Wert [g/dl]/16 Wochen</i>	L: 152 (99,3)/153 P: 75 (98,7)/76	LS-MWD = 0,54 [0,34; 0,74]	< 0,001
Reduktion der Transfusionslast (HI-E modifiziert gemäß IWG 2006 ⁽⁴⁾ ; Woche 1 – 24)			
HI-E (gesamt)	L: 81 (52,9)/153 P: 9 (11,8)/76	RR = 4,47 [2,38; 8,41]	< 0,001
HI-E I ⁽⁵⁾	L: 52 (48,6)/107 P: 8 (14,3)/56	RR = 3,40 [1,74; 6,65]	< 0,001
HI-E II ⁽⁶⁾	L: 29 (63,0)/46 P: 1 (5,0)/20	RR = 12,61 [1,84; 86,27]	< 0,001
<i>Reduktion der Eisenüberladung</i> (Woche 1 – 24)			
<i>sFerritin</i>	L: 153 (100)/153 P: 76 (100)/76	LS-MWD = -169,05 [-303,60; -34,50]	0,014
<i>Bedarf an Eisenchelatoren</i>	L: 128 (83,7)/153 P: 68 (89,5)/76	LS-MWD = -41,0 [-120,3; 38,2]	0,309

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie MEDALIST Endpunkt	Anzahl Patienten n ⁽¹⁾ (%) / N ⁽²⁾	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC ⁽³⁾	
		Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Symptomatik (EORTC QLQ-C30; Woche 1 – 24)			
Fatigue	L: 32 (21,5)/149 P: 24 (31,6)/76	RR = 0,68 [0,43; 1,07]	0,099
Übelkeit und Erbrechen	L: 17 (11,4)/149 P: 5 (6,6)/76	RR = 1,73 [0,67; 4,52]	0,254
Schmerz	L: 25 (16,8)/149 P: 14 (18,4)/76	RR = 0,91 [0,50; 1,65]	0,758
Dyspnoe	L: 24 (16,1)/149 P: 16 (21,1)/76	RR = 0,77 [0,43; 1,35]	0,360
Schlaflosigkeit	L: 28 (18,8)/149 P: 18 (23,7)/76	RR = 0,79 [0,47; 1,34]	0,390
Appetitminderung	L: 22 (14,8)/149 P: 9 (11,8)/76	RR = 1,25 [0,60; 2,57]	0,548
Obstipation	L: 31 (20,8)/149 P: 13 (17,1)/76	RR = 1,22 [0,68; 2,18]	0,509
Durchfall	L: 11 (7,4)/149 P: 6 (7,9)/76	RR = 0,94 [0,36; 2,43]	0,891
Finanzielle Schwierigkeiten	L: 13 (8,7)/149 P: 9 (11,8)/76	RR = 0,74 [0,33; 1,65]	0,458
Hospitalisierungen (Woche 1 – 24)	L: 34 (22,2)/153 P: 17 (22,4)/76	RR = 0,99 [0,60; 1,64]	0,977
Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30 (Woche 1 – 24)			
Körperliche Funktion	L: 25 (16,8)/149 P: 18 (23,7)/76	RR = 0,71 [0,41; 1,21]	0,214
Rollenfunktion	L: 30 (20,1)/149 P: 18 (23,7)/76	RR = 0,85 [0,51; 1,42]	0,539
Emotionale Funktion	L: 18 (12,1)/149 P: 11 (14,5)/76	RR = 0,83 [0,42; 1,68]	0,613
Kognitive Funktion	L: 29 (19,5)/149 P: 14 (18,4)/76	RR = 1,06 [0,59; 1,88]	0,851
Soziale Funktion	L: 26 (17,4)/149 P: 16 (21,1)/76	RR = 0,83 [0,47; 1,45]	0,512
Gesundheitlicher Status insgesamt	L: 31 (20,8)/149 P: 12 (15,8)/76	RR = 1,32 [0,72; 2,42]	0,367

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie MEDALIST Endpunkt	Anzahl Patienten n ⁽¹⁾ (%) / N ⁽²⁾	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC ⁽³⁾	
		Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
QoL-E (Woche 1 – 24)			
Körperliches Wohlbefinden	L: 110 (73,8)/149 P: 53 (69,7)/76	SMD = -0,23 [-0,51; 0,05]	0,125
Funktionales Wohlbefinden	L: 108 (72,5)/149 P: 53 (69,7)/76	SMD = -0,19 [-0,47; 0,09]	0,184
Soziales/familiäres Wohlbefinden	L: 102 (68,5)/149 P: 48 (63,2)/76	SMD = -0,21 [-0,51; 0,08]	0,070
Sexuelles Wohlbefinden	L: 105 (70,5)/149 P: 51 (67,1)/76	SMD = 0,00 [-0,29; 0,28]	0,976
Fatigue	L: 110 (73,8)/149 P: 53 (69,7)/76	SMD = -0,34 [-0,62; -0,07]	0,015
MDS-bezogene Störungen	L: 109 (73,2)/149 P: 53 (69,7)/76	SMD = -0,09 [-0,36; 0,19]	0,492
Allgemeines Wohlbefinden	L: 100 (67,1)/149 P: 48 (63,2)/76	SMD = -0,29 [-0,58; 0,00]	0,015
Gesamtsummenskala	L: 100 (67,1)/149 P: 48 (63,2)/76	SMD = -0,24 [-0,53; 0,06]	0,062
Behandlungseffekt	L: 107 (71,8)/149 P: 53 (69,7)/76	SMD = -0,22 [-0,50; 0,06]	0,099
Sicherheit			
<i>Jegliche UE</i> (Woche 1 – 24)	L: 145 (94,8)/153 P: 70 (92,1)/76	RR = 1,03 [0,95; 1,11]	0,429
<i>SOC: Gastrointestinale Erkrankungen</i>	L: 78 (51,0)/153 P: 25 (32,9)/76	RR = 1,55 [1,08; 2,21]	0,010
<i>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</i>	L: 60 (39,2)/153 P: 17 (22,4)/76	RR = 1,75 [1,10; 2,79]	0,011
<i>SOC: Augenerkrankungen</i>	L: 12 (7,8)/153 P: 1 (1,3)/76	RR = 5,96 [0,79; 45,00]	0,045
<i>PT: Schwindelgefühl</i>	L: 23 (15,0)/153 P: 4 (5,3)/76	RR = 2,86 [1,02; 7,96]	0,031
<i>PT: Asthenie</i>	L: 28 (18,3)/153 P: 6 (7,9)/76	RR = 2,32 [1,00; 5,36]	0,037
SUE (Woche 1 – 24)	L: 40 (26,1)/153 P: 16 (21,1)/76	RR = 1,24 [0,75; 2,07]	0,400

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie MEDALIST Endpunkt	Anzahl Patienten n ⁽¹⁾ (%) / N ⁽²⁾	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC ⁽³⁾	
		Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Schwere UE (CTCAE \geq 3; Woche 1 – 24)	L: 54 (35,3)/153 P: 27 (35,5)/76	RR = 0,99 [0,69; 1,44]	0,972
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	L: 8 (5,2)/153 P: 0 (0,0)/76 ⁽⁷⁾	RR = 8,50 [0,50; 145,34]	0,043
Therapieabbrüche aufgrund von UE (Woche 1 – 24)	L: 12 (7,8)/153 P: 4 (5,3)/76	RR = 1,49 [0,50; 4,47]	0,472

Datenschnitt vom 08.05.2018 (außer anders angegeben).
Ergänzende, nicht zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogene Analysen (*kursiv dargestellt*)

⁽¹⁾ Anzahl Studienteilnehmer mit einem Ereignis.
⁽²⁾ Anzahl analysierter Studienteilnehmer. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Transfusionsfreiheit, Reduktion der Transfusionslast, Reduktion der Eisenüberladung und Hospitalisierungen wurde die ITT-Population herangezogen, die alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Zuteilung umfasst. Symptomatik und Lebensqualität wurden in der HRQoL-Population analysiert, welche alle Studienteilnehmer umfasst, die zur Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt im Studienverlauf eine Erhebung aufwiesen. Die Sicherheitsendpunkte wurden anhand der Safety-Population analysiert, welche alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Studienteilnehmer wurden dem Behandlungsarm zugeordnet, deren Behandlung sie auch tatsächlich erhalten haben.
⁽³⁾ Unter BSC wird insbesondere eine bedarfsgerechte Behandlung mit EK-Transfusionen und Eisenchelatoren verstanden.
⁽⁴⁾ In MEDALIST wurde ein HI-E für Patienten mit Baseline-Transfusionslast < 4 EK-Einheiten/8 Wochen nur erreicht, wenn gleichzeitige zur Erhöhung des Hb-Werts auch eine Transfusionsfreiheit in den betrachteten 8 Wochen vorlag.
⁽⁵⁾ HI-E I = erythroides Ansprechen für Patienten mit einer Transfusionslast zur Baseline von \geq 4 EK-Einheiten/8 Wochen, definiert als Reduktion der Transfusionslast um \geq 4 EK-Einheiten/8 Wochen.
⁽⁶⁾ HI-E II = erythroides Ansprechen für Patienten mit einer Transfusionslast zur Baseline von < 4 EK-Einheiten/8 Wochen, definiert als Erhöhung des Hb-Werts um \geq 1,5 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsfreiheit über 8 Wochen.
⁽⁷⁾ Nullzellenkorrektur zur Berechnung der Effektschätzer wurde durchgeführt.

AML = akute myeloische Leukämie; BSC = Best-Supportive-Care; CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EK = Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30 = *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module*; Hb = Hämoglobin; HI-E = erythroides Ansprechen (*hematologic improvement-erythroid*); HR = Hazard Ratio; HRQoL = gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*); ITT = Intention-to-Treat; IWG = *International Working Group*; KI = Konfidenzintervall; L = Luspatercept; N.E. = nicht erreicht oder nicht berechnet; P = Placebo; PT = bevorzugter Begriff (*preferred term*); QoL-E = *Quality of Life-E*; RR = relatives Risiko; sFerritin = Serum-Ferritin; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC = Systemorganklasse (*system organ class*); SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	
B	Transfusionsabhängige Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		
EPO = Erythropoetin; MDS = Myelodysplastische Syndrome		

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 den der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungs-Defekt gezielt korrigiert und damit die Anämie verbessert und eine Vermeidung von EK-Transfusionen und transfusionsbedingten Komplikationen ermöglicht.

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 randomisierte, doppelblinde, Phase-III-Zulassungsstudie MEDALIST 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt ergibt sich auf Basis der hohen Evidenzstufe der Studie MEDALIST, 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 aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, 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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet der Niedrigrisiko-MDS steht beim Großteil der Patienten die Anämie infolge eines Erythrozyten-Reifungs-Defekts, die auch als Kernsymptom angesehen werden kann, im Zentrum der Komplikationen. Zentraler Bestandteil der Therapie einer Anämie – für Patienten im Anwendungsgebiet von Luspatercept sogar die einzige zugelassene Behandlungsoption – ist die supportive Behandlung mit EK-Transfusionen. Die Anämie und die Beeinträchtigungen der notwendigen Transfusionstherapie, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren, beeinflussen den klinischen Zustand des Patienten maßgeblich und stellen eine psychosoziale und zeitliche Belastung dar. Entsprechend ist eine stabile Verbesserung der Anämie und somit des klinischen Zustands, die sich unmittelbar in einer Vermeidung oder zumindest Reduktion der Transfusionslast sowie stabilen Erhöhung der Hb-Werte widerspiegelt, das höchste Therapieziel. Langfristig kann dadurch auch der Eisenhaushalt normalisiert und das Gesamtüberleben verlängert werden.

In der Endpunktkategorie Morbidität wurde der Zusatznutzen anhand der Endpunkte *Transfusionsfreiheit* und *Reduktion der Transfusionslast*, sowie der *Symptomatik* und *Hospitalisierungen* bewertet. Klinisch relevante Parameter zur Bemessung der Anämie (*Hb-Wert*) und Eisenüberladung (*Serum-Ferritin* (sFerritin)), welche im vorliegenden Anwendungsgebiet einen besonderen Stellenwert haben, wurden ergänzend berichtet.

Zusammengefasst zeigten sich für Luspatercept in der Kategorie Morbidität ausschließlich positive Ergebnisse und eine deutliche Überlegenheit gegenüber Placebo hinsichtlich des Erreichens einer Transfusionsfreiheit und einer Reduktion der Transfusionslast. Diese patientenrelevanten Therapieziele konnten unter Luspatercept nicht nur häufiger, sondern auch deutlich schneller erreicht werden als unter Placebo. Eine Vermeidung von Transfusionen entspricht einer Verbesserung des klinischen Zustands, insbesondere hinsichtlich einer Stabilisierung des Hb-Werts und Vermeidung von Anämie-Symptomen, die Anlass für EK-Transfusionen darstellen würden, und bedeutet zugleich eine Vermeidung von transfusionsbedingten Nebenwirkungen und Folgekomplikationen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Potential von Luspatercept hinsichtlich einer Reduktion der Eisenüberladung durch Einsparung an EK-Transfusionen zeichnet sich bereits in den Ergebnissen zum sFerritin-Spiegel ab. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der Symptomatik und Hospitalisierungen lagen nicht vor.

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 MEDALIST anhand des *generischen Fragebogens für onkologische Erkrankungen EORTC QLQ-C30* sowie des *krankheitsspezifischen Fragebogens QoL-E* 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.

Der Effekt von Luspatercept, eine Transfusionsfreiheit zu erreichen oder zumindest die Transfusionslast zu senken, spiegelte sich zudem in der Bewertung der Beeinträchtigung durch die Transfusionstherapie im Alltag der Patienten wider. Fast die Hälfte aller mit Luspatercept behandelten Patienten gaben zu Woche 24 an, im Alltag durch die Transfusionsabhängigkeit überhaupt nicht beeinträchtigt zu sein. Im Placebo-Arm waren es nur rund ein Fünftel aller Patienten, die diese Einschätzung teilten. Der Unterschied war statistisch signifikant.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit

Prinzipiell wären unter der aktiven, wirksamen Behandlung mit Luspatercept im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit BSC, auch höhere Raten unerwünschte Ereignisse (UE) zu erwarten gewesen. Unter der Behandlung mit Luspatercept zeigten sich aber gegenüber Placebo keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten an *jeglichen UE*, *schwerwiegenden UE*, *schweren UE* oder *Therapieabbrüchen aufgrund von UE*, sodass von einer sehr guten Verträglichkeit von Luspatercept im Vergleich zu Placebo und mit keiner Einschränkung für die mit Luspatercept behandelten Patienten auszugehen ist.

Auch die ergänzend dargestellten *UE von besonderem Interesse* (SMQ Malignitäten, SMQ Prä maligne Erkrankungen, PT Neutropenie, PT Thrombozytopenie) sowie Ereignisse der *Progression in eine AML oder Hochrisiko-MDS* traten nur vereinzelt auf, statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen lagen nicht vor.

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 MEDALIST. 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 MEDALIST ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableiten. Folgende Aspekte sind bei der Bewertung des Zusatznutzens relevant:

- Bei MDS handelt es sich um seltene Erkrankungen des blutbildenden Systems im Knochenmark 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. Die chronische Anämie infolge eines Erythrozyten-Reifungs-Defekts steht beim Großteil der Patienten mit Niedrigrisiko-MDS im Zentrum der Komplikationen. Diese bestimmt den klinischen Zustand der Patienten maßgeblich und macht eine Therapie notwendig.
- Die derzeit einzige zugelassene Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet, die supportive Transfusionstherapie mit EK, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren, stellt aufgrund von teils schwerwiegenden klinischen, zeitlichen und psychosozialen Limitationen nur eine unzureichende therapeutische Maßnahme dar.
- Aus Sicht der Patienten stellen regelmäßige Transfusionen eine Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens dar. Eine Transfusionsunabhängigkeit oder zumindest Reduktion der Transfusionslast wird von MDS-Patienten ausdrücklich gewünscht. Langfristig können durch die Reduktion der Transfusionslast auch transfusionsassoziierte Folgekomplikationen vermieden und die Morbidität und Mortalität des Patienten gesenkt werden.
- Luspatercept ist der erste Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der ERA und damit der erste innovative Therapieansatz, der den der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungs-Defekt korrigiert und damit die Anämie, die Kernsymptomatik bei Niedrigrisiko-MDS, verbessert.
- Mit Luspatercept können MDS-Patienten im Anwendungsgebiet:
 - schneller, häufiger und anhaltender eine Transfusionsfreiheit erreichen als mit Placebo. Dies bedeutet eine Verbesserung des klinischen Zustands, insbesondere hinsichtlich des Fehlens von Anämie-Symptomen, die Anlass zu einer EK-Transfusion darstellen, und der Vermeidung von Folgekomplikationen, die im Rahmen einer Transfusionstherapie auftreten können. Zudem geht eine Vermeidung von Transfusionen mit einem Zeitgewinn und einer Vermeidung der transfusionsbedingten Belastung im Alltag einher.
 - die Anämie durch Förderung der Erythropoese verbessern.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- die Lebensqualität stabil aufrechterhalten. Die Anämie wird durch Luspatercept so gut kontrolliert und verbessert, dass die Patienten auch ohne Transfusionen keine relevante Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität durch die Anämie verspüren.
- eine spürbare Erleichterung hinsichtlich der transfusionsbedingten Störungen im Alltag erreichen.
- all diese Wirksamkeitsparameter bei einem insgesamt günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil erzielen, 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 aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, als belegt. Aufgrund der hohen Evidenzstufe und niedrigen Verzerrung auf Studien- und Endpunktebene ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse hoch. Die deutlichen, bisher nicht erreichten Vorteile in der Wirksamkeit bei vergleichbarer Lebensqualität und keiner Einschränkung durch UE belegen den Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zu Placebo.

Insgesamt lässt sich so das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise quantifizieren und führt zu einem Hinweis auf einen erheblichen 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 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.“

Demnach besteht die Zielpopulation von Luspatercept grundsätzlich aus erwachsenen Patienten, die an einer Anämie infolge einer MDS-Erkrankung leiden.

Im Anwendungsgebiet von Luspatercept sind nur solche Patienten umfasst, die folgende Charakteristika aufweisen:

- Niedrigrisiko-MDS, d. h. Patienten mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß IPSS-R (*International Prognostic Scoring System-revised*)-Risikostratifizierung
- MDS mit Ringsideroblasten
- Transfusionsabhängigkeit, d. h. Patienten, die auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen sind (nicht von der Zielpopulation erfasst sind hingegen Patienten, die keine oder nur gelegentlich EK-Transfusionen erhalten)
- nicht zufriedenstellendes Ansprechen auf eine EPO-basierte Therapie, d. h. Patienten mit initialem Therapieversagen einer Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Agenzien (ESA) oder Verlust des Ansprechens, oder einer fehlenden Eignung für eine solche Therapie, z. B. aufgrund endogener EPO-Spiegel > 200 U/l

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind. Das primäre Therapieziel in dieser Indikation ist die Verbesserung der Anämie, um die damit assoziierte Morbidität und Symptomlast zu minimieren und die Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und Autonomie der Patienten zu erhalten oder zu verbessern. Das Erreichen dieser Therapieziele ist eng mit einer Reduktion oder vollständigen Vermeidung von EK-Transfusionen verknüpft.

Es besteht eine hohe Krankheitslast für Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS. Die chronische Anämie infolge eines Erythrozyten-Reifungs-Defekts, die auch als Kernsymptom angesehen werden kann, kann eine enorme physische und psychische Belastung für die Patienten darstellen. Dies beruht vor allem auf den durch die Anämie bedingten, körperlichen Einschränkungen als auch den Risiken der notwendigen supportiven Transfusionstherapie mit EK und gegebenenfalls Eisenchelatoren.

Grundsätzlich bildet eine supportive Transfusionstherapie mit EK, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren, die Basis einer Behandlung. Durch die Verabreichung von fremden, funktionstüchtigen Erythrozyten kann der Mangel an körpereigenen, reifen Erythrozyten temporär kompensiert, der Hb-Wert transient erhöht und die Symptomatik der Anämie vorübergehend gemildert werden.

Die Transfusionstherapie mit EK, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren, ist für die Patienten mit signifikanten Belastungen verbunden. Sie ist zwar notwendig, um die Anämie-Symptome temporär zu vermeiden, birgt aber das Risiko teils schwerwiegender Folgekomplikationen, wie die Eisenüberladung, und vermag keine stabile Verbesserung der Anämie zu erreichen. Die zusätzliche Gabe von Eisenchelatoren kann notwendig sein. Aufgrund dieser Limitationen geht die Transfusionstherapie mit erheblichen 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 das Erreichen einer Transfusionsfreiheit ermöglicht und zu einer besseren Kontrolle der Erkrankung, insbesondere der Anämie führt. Der einzige potentiell kurative Therapieansatz (alloSZT), der durch Heilung der Erkrankung auch die Transfusionsabhängigkeit vollständig aufheben kann, ist vor allem Patienten mit Hochrisiko-MDS vorbehalten und spielt im vorliegenden Anwendungsgebiet nur eine untergeordnete Rolle. Prinzipiell steht zudem die ESA-Therapie zur Behandlung der Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS zur Verfügung. Gemäß Zulassung und Leitlinienempfehlungen ist die ESA-Behandlung Patienten mit niedrigen endogenen EPO-Spiegeln (< 200 U/l) und geringem Transfusionsbedarf vorbehalten. Für Patienten, bei denen eine ESA-Therapie versagt oder die dafür nicht geeignet sind, stehen keine weiteren zugelassenen Behandlungsalternativen – mit Ausnahme der supportiven Transfusionstherapie mit EK, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren, – zur Verfügung. Dies betrifft häufig Patienten mit MDS mit Ringsideroblasten, die oftmals eine hohe Transfusionslast und erhöhte EPO-Spiegel aufweisen.

Für diese Patienten besteht ein großer, ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einem Arzneimittel, das zu einer verbesserten Bereitstellung funktionsfähiger, körpereigener Erythrozyten führt und dadurch die Abhängigkeit von Spender-Erythrozyten verringert.

Luspatercept verbessert die Anämie, indem es zur Förderung der Erythropoese beiträgt und somit das Erreichen einer Transfusionsfreiheit ermöglicht. Dies entspricht einer für den Patienten spürbar besseren Kontrolle der Erkrankung. Luspatercept ist der erste Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der ERA, der eine aktive Behandlung des Erythrozyten-Reifungs-Defekts bei erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, ermöglicht. Luspatercept korrigiert den der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungs-Defekt und fördert damit die gesunde Erythropoese. In Folge kann eine anhaltende Verbesserung der Anämie erreicht werden, die sich in einer Transfusionsfreiheit bzw. klinisch relevanten Reduktion der Transfusionslast widerspiegelt. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Luspatercept ist gleichzeitig günstig und führt zu keiner Einschränkung in der Behandlung.

Durch die Wirkung in der späten Phase der Erythropoese grenzt sich Luspatercept grundlegend von der Wirkweise von ESA ab, deren Hauptwirkung die Stimulation der Proliferation von frühen erythroiden Vorläuferzellen in der Wachstumsphase der Erythropoese ist. Der Defekt in der Ausreifungsphase der Erythropoese kann durch ESA somit nicht korrigiert werden. Luspatercept kann hingegen unabhängig vom endogenen EPO-Spiegel und auch bei Patienten, die auf ESA nicht (mehr) ansprechen, wirken. Luspatercept ist damit das erste Arzneimittel, das den Erythrozyten-Reifungs-Defekt in der späten Phase der Erythropoese gezielt adressiert.

Gleichzeitig werden durch die anhaltende Förderung der körpereigenen Erythropoese schwankende Hb-Spiegel, wie sie im Rahmen der Transfusionstherapie auftreten, und damit einhergehende wiederkehrende Anämie-Symptome vermieden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

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	
B	Transfusionsabhängige Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	835 – 1.866
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
EPO = Erythropoetin; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; MDS = Myelodysplastische Syndrome		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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			
B	Transfusionsabhängige Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	erheblich	835 – 1.866
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
EPO = Erythropoetin; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; MDS = Myelodysplastische Syndrome				

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	
B	Transfusionsabhängige Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Mit 16 % MwSt.: 85.706,01 € – 171.412,02 € ⁽¹⁾ Mit 19 % MwSt.: 88.059,83 € – 176.119,66 € ⁽¹⁾
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 13 Behandlungszyklen mit der Dosierung von 1,75 mg/kg verabreicht werden. Entsprechend werden die Grenzen der dargestellten Spanne der Jahrestherapiekosten im ersten Therapiejahr nicht erreicht. EPO = Erythropoetin; MDS = Myelodysplastische Syndrome; MwSt. = Mehrwertsteuer		

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	Kurz-bezeichnung			
B	Transfusionsabhängige Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	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>EPO = Erythropoetin; MDS = Myelodysplastische Syndrome; 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 drei Wochen.

Bei Patienten, die nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden Dosen der Anfangsdosis 1,0 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, ist die Dosis auf 1,33 mg/kg zu erhöhen. Bei Patienten, die nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden Dosen von 1,33 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, ist die Dosis auf 1,75 mg/kg zu erhöhen.

Die Dosis sollte nicht häufiger als alle sechs Wochen (zwei Anwendungen) erhöht werden und sollte die maximale Dosis von 1,75 mg/kg einmal alle drei Wochen nicht übersteigen. Die Dosis sollte nicht unmittelbar nach einer Dosisverzögerung erhöht werden.

Wenn ein Patient kein Ansprechen (Transfusionsunabhängigkeit) mehr zeigt, oder sich die Hb-Konzentration innerhalb von drei Wochen Luspatercept-Behandlung ohne Transfusionen um ≥ 1 g/dl verringert, ist die Dosis um eine Dosisstufe zu erhöhen.

Dosisreduktion und Dosisverzögerung

Im Falle eines Hb-Anstiegs > 2 g/dl innerhalb von drei 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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.

Erhöhter Blutdruck

In kontrollierten klinischen Studien bei MDS verzeichneten Patienten, die Luspatercept erhielten, einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks von 5 mm Hg gegenüber dem Ausgangswert. Der Blutdruck sollte vor jeder Luspatercept-Verab-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

reichung 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 B Abschnitt 3.4 sowie der aktuellen Fach- und Gebrauchsinformation für Luspatercept (Reblozyl®) zu entnehmen.