

# Amendment



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

**5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Luspatercept (beta-Thalassämie)**

Dossierbewertung vom 2. November 2020

Datum des Amendments: 18. Dezember 2020

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	5
1 Hintergrund.....	7
2 Fragestellung.....	7
3 Liste der verwendeten Quellen.....	8
4 Ergebnisse.....	8
4.1 Charakterisierung der Studienpopulation.....	8
4.2 Mortalität.....	10
4.3 Morbidität.....	10
4.4 Lebensqualität .....	12
4.5 Sicherheit.....	13
4.6 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	18
5 Diskussion .....	20
5.1 Design und Methodik der Studie .....	20
5.2 Morbidität.....	20
5.3 Lebensqualität .....	21
5.4 Sicherheit.....	21
6 Zusammenfassung.....	22
Referenzen .....	24

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Allgemeine Angaben zur Studie ACE-536-B-THAL-001 bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018 (BELIEVE) (Datenschnitt: 07.01.2019) .....	8
Tabelle 2:	Angaben zur Therapie mit Erythrozytenkonzentraten während der verblindeten Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase in der ITT-Population der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019) .....	10
Tabelle 3:	Anzahl Personen mit Hospitalisierungen während der verblindeten Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase in der ITT-Population der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (bis Entblindung ab dem 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019).....	10
Tabelle 4:	Änderung in der Transfusionslast während der verblindeten Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase in der ITT-Population der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (bis Entblindung ab dem 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019).....	11
Tabelle 5:	Transfusionsfreiheit während der verblindeten Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase in der ITT-Population der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (bis Entblindung ab dem 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019).....	12
Tabelle 6:	Responderanalysen des PCS und MCS des SF-36 in der verblindeten Behandlungsphase bis zu Woche 48 in der HRQoL evaluable Population der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (Datenschnitt 11.05.2018).....	12
Tabelle 7:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase innerhalb der Sicherheitspopulation der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019) .....	13
Tabelle 8:	UE mit Inzidenz $\geq 10$ % bzw. $\geq 10$ Ereignisse und einer Inzidenz von $\geq 1$ % nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term während der verblindeten Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase innerhalb der Sicherheitspopulation der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (bis zur Entblindung am 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019).....	14
Tabelle 9:	SUE mit Inzidenz $\geq 5$ % bzw. $\geq 10$ Ereignisse und einer Inzidenz von $\geq 1$ % nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term während der verblindeten Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase innerhalb der Sicherheitspopulation der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019) .....	17
Tabelle 10:	UE des NCI-CTCAE-Grades $\geq 3$ mit Inzidenz $\geq 5$ % bzw. $\geq 10$ Ereignisse und einer Inzidenz von $\geq 1$ % nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term während der verblindeten Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase innerhalb der Sicherheitspopulation der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019) .....	17

Tabelle 11: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weiteren relevanten Sicherheitsereignissen während der verblindeten Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase innerhalb der Sicherheitspopulation der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019) .....	18
Tabelle 12: Verzerrungspotential der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019) .....	18
Tabelle 13: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019) .....	19
Tabelle 14: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) in der verblindeten Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase (bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019) .....	22

## Abkürzungsverzeichnis

ADA	Antidrug antibody
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	Best Supportive Care
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDF11	Growth differentiation factor 11
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HRQoL	Health-related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
KI	Konfidenzintervall
LS	Least-Square
MCS	Mental Component Summary (psychischer Summenscore)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed-model repeated Measure
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N/n	Anzahl
NCI-CTCAE	National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events
OR	Odds Ratio
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko im Sinne eines Risk Ratios

SAP	Statistischer Analyseplan
SF-36	Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TranQoL	Transfusion-dependent Quality of Life Questionnaire
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Upper Limit of Normal (obere Grenze des Normalbereiches)
VerfO	Verfahrensordnung

## 1 Hintergrund

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

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen: erwachsene Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 27.07.2020 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie ACE-536-B-THAL-001/BELIEVE für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept bei Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie.

Die Nutzenbewertung wurde am 02. November 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 07.12.2020 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Mit der Stellungnahme und im Anschluss an die mündliche Anhörung hat der pU Daten zur Studie BELIEVE nachgereicht, welche die gesamte verblindete Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase umfassen.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der Ergebnisse bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018 zu den Endpunkten Hospitalisierung, Transfusionslast (Reduktion der Transfusionslast um  $\geq 33\%$  über 12 und 24 Wochen sowie um  $\geq 50\%$  über 12 und 24 Wochen), Transfusionsfreiheit über  $\geq 12$  und  $\geq 24$  Wochen, SF-36 (Responderanalysen für Verbesserung und Verschlechterung zu Woche 48) und Sicherheit sowie des Studienverlaufs bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018.

## 2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 23.11. sowie die am 14.12. durch den pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung nachgereichten Analysen für die Endpunkte Hospitalisierung, Transfusionslast (Reduktion der Transfusionslast um  $\geq 33\%$  über 12 und 24 Wochen sowie um  $\geq 50\%$  über 12 und 24 Wochen), Transfusionsfreiheit über  $\geq 12$  und  $\geq 24$  Wochen, SF-36 (Responderanalysen für Verbesserung und Verschlechterung zu Woche 48) und Sicherheit sowie des Studienverlaufs bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018 dargestellt.

### 3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Luspatercept wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 23.11.2020 [4] sowie mit der Stellungnahme eingereichte Zusatzanalysen [5]
- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 14.12.2020 [3]
- Ad hoc Efficacy and Safety Update Report [2]
- Dossier des pU [1]
- Nutzenbewertung zu Luspatercept im Anwendungsgebiet  $\beta$ -Thalassämie [6]

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Allgemeine Angaben zur Studie BELIEVE bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018 (Datenschnitt vom 07.01.2019) können Tabelle 1 entnommen werden. Bis zur Entblindung brachen 22,3 % im Luspatercept + BSC-Arm und 26,8 % im Placebo + BSC-Arm die Behandlung mit der Studienmedikation ab. Der Anteil an Personen, welche die Behandlung mit der Studienmedikation abbrachen, ist damit im Luspatercept + BSC-Arm geringfügig höher als im Placebo + BSC-Arm. Die mediane Behandlungsdauer in beiden Studienarmen war annähernd gleich und betrug 74,9 Wochen im Luspatercept + BSC-Arm und 75,4 Wochen im Placebo + BSC-Arm. Auch der Anteil an Personen, die die Studie abbrachen, war in beiden Studienarmen annähernd gleich (siehe Tabelle 1). Die genaue Anzahl an Personen, die die Studie zum Zeitpunkt nach 48 Wochen, d. h. beim Übergang von der Behandlungs- zur Langzeitbehandlungsphase abbrachen, ist nicht bekannt.

Tabelle 1: Allgemeine Angaben zur Studie ACE-536-B-THAL-001 bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018 (BELIEVE) (Datenschnitt: 07.01.2019)

ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE)	Luspatercept + BSC (N = 224) n (%)	Placebo + BSC (N = 112) n (%)
Behandlung erhalten	223 (99,6)	109 (97,3)
Behandlung für 24 Wochen erhalten	210 (93,8)	102 (91,1)
Behandlung für 48 Wochen erhalten	200 (89,3)	96 (85,7)
HRQoL evaluable Population <sup>1)</sup>		
TranQoL	211 (94,2)	103 (92)
SF-36	210 (93,8)	103 (92)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation	50 (22,3)	30 <sup>2)</sup> (26,8)
aufgrund von UE	10 (4,5)	2 (1,8)
fehlender Wirksamkeitsnachweis	2 (0,9)	8 (7,1)
Protokollverletzung	1 (0,4)	0
Schwangerschaft	1 (0,4)	0
Entzug der Einverständniserklärung	29 (12,9)	15 <sup>3)</sup> (13,4)
andere	7 (3,1)	5 <sup>4)</sup> (4,5)

<b>ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE)</b>	<b>Luspatercept + BSC (N = 224) n (%)</b>	<b>Placebo + BSC (N = 112) n (%)</b>
Abbruch der Studienteilnahme	27 (12,1)	14 (12,5)
Tod	1 (0,4)	1 (0,9)
aufgrund von UE	4 (1,8)	0
Entzug der Einverständniserklärung	14 (6,3)	6 (5,4)
andere	2 (0,9)	1 (0,9)
Studie gemäß Protokollversion vom 25.08.2015 abgeschlossen <sup>5)</sup>	6 (2,7)	6 (5,4)
Eintritt in Langzeitbehandlungsphase	k. A.	k. A.
Eintritt in offene Extensionsphase	168 (75,0) <sup>6)</sup>	92 (84,4) <sup>7)</sup>
Eintritt in Post-Treatment-Follow-up-Phase <sup>8)</sup>	55 (24,7)	17 (15,6)
Behandlungsdauer, Wochen <sup>9)</sup>	n = 223	n = 109
Median (min; max)	74,9 (3; 105)	75,4 (9; 101)
Mittelwert (SD)	70,3 (19,68)	71,3 (19,59)
Beobachtungsdauer, Wochen <sup>10)</sup>	n = 224	n = 112
Median (min; max)	76,0 (0; 105)	75,4 (0; 101)
Mittelwert (SD)	73,1 (18,34)	71,4 (19,56)

<sup>1)</sup> Die HRQoL evaluable Population enthält alle Personen der ITT-Population mit einem auswertbaren Fragebogen zu Baseline und mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline.

<sup>2)</sup> Im Ad-Hoc-Report zur Studie mit Datenschnitt vom 07.01.2019 wird die Anzahl der Therapieabbrecher mit 29 (25,9 %) angegeben.

<sup>3)</sup> Im Ad-Hoc-Report zur Studie mit Datenschnitt vom 07.01.2019 wird die Anzahl der Therapieabbrecher aufgrund eines Einzugs der Einverständniserklärung mit 13 (11,6 %) angegeben.

<sup>4)</sup> Im Ad-Hoc-Report zur Studie mit Datenschnitt vom 07.01.2019 wird die Anzahl der Therapieabbrecher aus anderem Grund mit 6 (5,4 %) angegeben.

<sup>5)</sup> In der Protokollversion vom 25.08.2015 war keine Post-Treatment-Follow-up-Phase vorgesehen, sodass die Studie 9 Wochen nach Beendigung der Studienmedikation abgeschlossen wurde.

<sup>6)</sup> Alle Personen, die nicht die Behandlung abbrachen und damit in die Post-Treatment-Follow-up-Phase übergangen, gingen in die offene Extensionsphase über (223 – 55 = 168), Berechnung durch pU in Stellungnahme vom 23.11.2020.

<sup>7)</sup> Personen aus dem Placeboarm wurden in der offenen Extensionsphase mit Luspatercept behandelt.

<sup>8)</sup> Alle Personen, die die Behandlung mit der Studienmedikation vorzeitig abbrachen, gingen in die Post-Treatment-Follow-up-Phase über. Es ist unklar, warum die Anzahl an Therapieabbrechern im Luspatercept + BSC-Arm niedriger ist (n = 50) als die Anzahl an Personen, die in die Post-Treatment-Follow-up-Phase übergangen (n = 55).

<sup>9)</sup> (Datum des Behandlungsendes – Datum der ersten Dosis des Prüfmedikaments) / 7. Das Datum des Behandlungsendes war definiert als Datum der letzten Dosis + 20 Tage, Sterbedatum oder Datum der Entblindung (01.08.2018), je nachdem, was früher war.

<sup>10)</sup> (Enddatum bis zur Entblindung – Studienstartdatum) / 7. Das Enddatum war definiert als Sterbedatum, Datum des Studienaustritts oder Datum der Entblindung (01.08.2018). Als Studienstartdatum galt der Behandlungsstart für Personen, die eine Behandlung erhalten haben. Andernfalls wurde das Datum der Randomisierung benutzt.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HRQoL: Health-related Quality of Life; k. A.: keine Angabe; SF-36: Short Form 36; TranQoL: Transfusion-dependent Quality of Life Questionnaire; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Angaben zu Begleitmedikation und Dosisanpassungen für die gesamte verblindete Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase bis zum 01.08.2018 wurden nicht vorgelegt. Angaben zur Therapie mit Erythrozytenkonzentraten sind in Tabelle 2 zu finden.

*Tabelle 2: Angaben zur Therapie mit Erythrozytenkonzentraten während der verblindeten Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase in der ITT-Population der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019)*

<b>ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE)</b>	<b>Luspatercept + BSC N = 224</b>	<b>Placebo + BSC N = 112</b>
Anzahl EK-Einheiten	n = k. A.	n = k. A.
Mittelwert (SD)	35,8 (15,6)	45,2 (16,7)
Median (min; max)	36,0 (0,0; 78,0)	47,1 (0,0; 80,0)

## 4.2 Mortalität

Zwischen dem in der Nutzenbewertung dargestellten Datenschnitt vom 11.05.2018 und dem Zeitpunkt der Entblindung (ab 01.08.2018) traten keine weiteren Todesfälle in der BELIEVE-Studie auf. Die in der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnisse behalten daher ihre Gültigkeit.

## 4.3 Morbidität

### Hospitalisierung

Die Ergebnisse zu den in der verblindeten Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase aufgetretenen Hospitalisierungen sind in Tabelle 3 dargestellt. Im Vergleich zum Datenschnitt vom 11.05.2018 wurde im Luspatercept + BSC-Arm eine Hospitalisierung weniger und im Placebo + BSC-Arm eine Hospitalisierung mehr beobachtet. Für den Hospitalisierungsgrund „Elektive Behandlung einer vorbestehenden Erkrankung“ wurde ebenfalls ein Ereignis weniger im Luspatercept-Arm beobachtet als zum Datenschnitt vom 11.05.2018. Der Grund dafür ist unklar. Es wird allerdings nicht davon ausgegangen, dass dies einen großen Einfluss auf den statistisch signifikanten Effekt zuungunsten von Luspatercept hat.

*Tabelle 3: Anzahl Personen mit Hospitalisierungen während der verblindeten Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase in der ITT-Population der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (bis Entblindung ab dem 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019)*

<b>ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE)</b>	<b>Luspatercept + BSC N = 224 n (%)</b>	<b>Placebo + BSC N = 112 n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]<sup>1)</sup> p-Wert</b>
Anzahl an Personen mit Hospitalisierung	41 (18,3)	5 (4,5)	4,08 [1,66; 10,02] 0,0005
<i>Hospitalisierungsgründe<sup>2)</sup></i>			
Unerwünschte Ereignisse	35 (15,6)	5 (4,5)	-
Transfusion	11 (4,9)	1 (0,9)	-
Nicht protokollbedingte Behandlung oder Untersuchung	9 (4,0)	0	-
Behandlung, die vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung geplant war	1 (0,4)	0	-

ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE)	Luspatercept + BSC N = 224 n (%)	Placebo + BSC N = 112 n (%)	RR [95%-KI] <sup>1)</sup> p-Wert
Elektive Behandlung einer vorbestehenden Erkrankung	8 (3,6)	2 (1,8)	-
Soziale, technische oder praktische Gründe in Abwesenheit eines UE	2 (0,9)	0	-
Anzahl an Personen mit Hospitalisierung aufgrund von UE oder Transfusion	35 (15,6)	5 (4,5)	3,48 [1,40; 8,62] 0,003

<sup>1)</sup> Relative Risiken (Luspatercept versus Placebo) mit 95%-KI und p-Wert geschätzt durch den Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach geographischer Region definiert zur Randomisierung.

<sup>2)</sup> Die Aufsummierung der Hospitalisierungsgründe übersteigt die Anzahl an Personen mit Hospitalisierung. Es ist unklar, ob dies darauf zurückzuführen ist, dass eine Person zu einem Zeitpunkt wegen mehrerer Gründe hospitalisiert werden konnte oder ob Mehrfachhospitalisierungen der gleichen Person gezählt wurden oder ob beides möglich war.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko / Risk Ratio; UE: Unerwünschtes Ereignis

### Transfusionslast

Die Ergebnisse zur Transfusionslast während der verblindeten Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase sind in Tabelle 4 dargestellt.

*Tabelle 4: Änderung in der Transfusionslast während der verblindeten Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase in der ITT-Population der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (bis Entblindung ab dem 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019)*

ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE)	Anzahl an Respondern		RR [95%-KI] <sup>1)</sup> p-Wert
	Luspatercept + BSC N = 224 n (%)	Placebo + BSC N = 112 n (%)	
Transfusionslast			
Reduktion der Transfusionslast $\geq$ 50 % in jeglichem 12-Wochen-Intervall	96 (42,9)	9 (8,0)	5,32 [2,79; 10,12] < 0,0001
Reduktion der Transfusionslast $\geq$ 50 % in jeglichem 24-Wochen-Intervall	40 (17,9)	1 (0,9)	20,02 [2,78; 144,31] < 0,0001
Reduktion der Transfusionslast $\geq$ 33 % in jeglichem 12-Wochen-Intervall	165 (73,7)	39 (34,8)	2,11 [1,62; 2,75] < 0,0001
Reduktion der Transfusionslast $\geq$ 33 % in jeglichem 24-Wochen-Intervall	95 (42,4)	3 (2,7)	15,86 [5,14; 48,88] < 0,0001

<sup>1)</sup> Relative Risiken (Luspatercept versus Placebo) mit 95%-KI und p-Wert geschätzt durch den Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach geographischer Region definiert zur Randomisierung.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko / Risk Ratio

### Transfusionsfreiheit

Die Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit über 12 bzw. 24 Wochen während der verblindeten Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase sind in Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5: Transfusionsfreiheit während der verblindeten Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase in der ITT-Population der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (bis Entblindung ab dem 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019)**

ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE)	Anzahl an Respondern		RR [95%-KI] <sup>1)</sup> p-Wert
	Luspatercept + BSC N = 224 n (%)	Placebo + BSC N = 112 n (%)	
Transfusionsfreiheit			
Transfusionsfreiheit ≥ 12 Wochen	9 (4,0)	0	- <sup>2)</sup>
Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen	5 (2,2)	0	- <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Relative Risiken (Luspatercept versus Placebo) mit 95%-KI und p-Wert geschätzt durch den Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach geographischer Region definiert zur Randomisierung.

<sup>2)</sup> Keine Berechnung durchgeführt.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko / Risk Ratio

## 4.4 Lebensqualität

### SF-36

Ergebnisse zu Verbesserungen und Verschlechterungen des PCS und MCS des SF-36 können Tabelle 6 entnommen werden.

**Tabelle 6: Responderanalysen des PCS und MCS des SF-36 in der verblindeten Behandlungsphase bis zu Woche 48 in der HRQoL evaluable Population der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (Datenschnitt 11.05.2018)**

ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE)	Anzahl an Respondern zu Woche 48		RR [95%-KI] <sup>2)</sup> p-Wert
	Luspatercept + BSC N = 210 n (%)	Placebo + BSC N = 103 n (%)	
SF-36 Score			
Körperlicher Summenscore (PCS) <sup>1)</sup>			
Verbesserung um ≥ 5 Punkte	37 (17,6)	11 (10,7)	1,19 [0,99; 1,43] 0,10
Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	76 (36,2)	28 (27,2)	1,14 [0,97; 1,34] 0,12
Psychischer Summenscore (MCS) <sup>1)</sup>			
Verbesserung um ≥ 5 Punkte	40 (19,0)	15 (14,6)	1,10 [0,92; 1,33] 0,33
Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	81 (38,6)	43 (41,8)	0,95 [0,81; 1,13] 0,57

<sup>1)</sup> Grundlage der Berechnung waren T-Scores des SF-36. Ein höherer T-Score repräsentiert eine höhere Lebensqualität.

<sup>2)</sup> Relative Risiken (Luspatercept versus Placebo) mit 95%-KI und p-Wert geschätzt durch den Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach geographischer Region definiert zur Randomisierung.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MCS: Psychischer Summenscore; PCS: Körperlicher Summenscore; RR: Relatives Risiko / Risk Ratio; SF-36: Short Form 36

## 4.5 Sicherheit

Die Gesamtzahl an UE, UE des NCI-CTCAE-Grades  $\geq 3$ , SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Unerwünschte Ereignisse des NCI-CTCAE-Grades  $\geq 3$  (Luspatercept + BSC: 31,4 %, Placebo + BSC: 17,4 %), SUE (Luspatercept + BSC: 16,6 %, Placebo + BSC: 7,3 %) und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (Luspatercept + BSC: 6,7 %, Placebo + BSC: 0,9 %), traten innerhalb der Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase statistisch signifikant häufiger im Luspatercept + BSC-Behandlungsarm auf als im Placebo + BSC-Behandlungsarm.

*Tabelle 7: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase innerhalb der Sicherheitspopulation der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019)*

Patientinnen und Patienten mit mindestens einem ...	Luspatercept + BSC N = 223 n (%)	Placebo + BSC N = 109 n (%)	RR [95%-KI] <sup>1)</sup> p-Wert
UE	216 (96,9)	102 (93,6)	-
UE des NCI-CTCAE-Grades $\geq 3$	70 (31,4)	19 (17,4)	1,80 [1,15; 2,83] 0,007
SUE	37 (16,6)	8 (7,3)	2,26 [1,09; 4,69] 0,02
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>2)</sup>	15 (6,7)	1 (0,9)	7,32 [0,98; 54,57] 0,02

<sup>1)</sup> Relative Risiken (Luspatercept versus Placebo) mit 95%-KI und p-Wert geschätzt durch den Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach geographischer Region definiert zur Randomisierung

<sup>2)</sup> Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten inakzeptabler UE, fehlender Wirksamkeit oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Mögliche Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit eingeschränkt ist.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; RR: Relatives Risiko / Risk Ratio; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se

### Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT sind in Tabelle 8 dargestellt. Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden für UE jeglichen Schweregrads auf SOC-Ebene für Erkrankungen des Nervensystems (Luspatercept + BSC: 42,2 %, Placebo + BSC: 30,3 %, RR [95%-KI] 1,39 [1,01; 1,93]  $p = 0,04$ ), Untersuchungen (Luspatercept + BSC: 23,3 %, Placebo + BSC: 12,8 %, RR [95%-KI] 1,82 [1,06; 3,13],  $p = 0,03$ ), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Luspatercept + BSC: 16,1 %, Placebo + BSC: 8,3 %, RR [95%-KI] 1,95 [0,98; 3,89],  $p = 0,049$ ), Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems (Luspatercept + BSC: 15,7 %, Placebo + BSC: 7,3 %, RR [95%-KI] 2,14 [1,02; 4,48],  $p = 0,03$ ) und Gefäßerkrankungen (Luspatercept + BSC: 13,0 %, Placebo + BSC: 5,5 %, RR [95%-KI] 2,37 [1,02; 5,53],  $p = 0,04$ ) beobachtet. Auf Ebene der PT wurden signifikante Unterschiede für Knochenschmerz (Luspatercept + BSC: 19,7 %, Placebo + BSC: 8,3 %, RR [95%-KI] 2,39 [1,23; 4,67],  $p = 0,007$ ), Schwindel (Luspatercept + BSC: 11,2 %, Placebo + BSC: 4,6 %, RR [95%-KI] 2,55 [1,01; 6,44],  $p = 0,04$ ), Dyspepsie (Luspatercept + BSC: 5,4 %, Placebo + BSC: 0,9 %, RR [95%-KI] 5,87 [0,78;

44,40],  $p = 0,049$ ) und Hypertonie (Luspatercept + BSC: 9,0 %, Placebo + BSC: 2,8 %, RR [95%-KI] 3,26 [0,99; 10,75],  $p = 0,04$ ) beobachtet. Hyperurikämie (7,2 %) und Kieferschmerzen (4,5 %) traten ausschließlich im Luspatercept + BSC-Arm auf.

*Tabelle 8: UE mit Inzidenz  $\geq 10$  % bzw.  $\geq 10$  Ereignisse und einer Inzidenz von  $\geq 1$  % nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term während der verblindeten Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase innerhalb der Sicherheitspopulation der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (bis zur Entblindung am 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019)*

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term <sup>1)</sup>	Luspatercept + BSC N = 223 n (%)	Placebo + BSC N = 109 n (%)	RR [95%-KI] <sup>2)</sup> p-Wert
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>151 (67,7)</b>	<b>71 (65,1)</b>	<b>1,04 [0,88; 1,22] 0,64</b>
Infektion der oberen Atemwege	67 (30,0)	41 (37,6)	0,80 [0,59; 1,08] 0,17
Pharyngitis	23 (10,3)	14 (12,8)	0,80 [0,43; 1,49] 0,49
Influenza	19 (8,5)	7 (6,4)	1,33 [0,58; 3,05] 0,50
Virale Infektion der oberen Atemwege	14 (6,3)	4 (3,7)	1,71 [0,58; 5,07] 0,33
Gastroenteritis	13 (5,8)	9 (8,3)	0,70 [0,31; 1,60] 0,40
Tonsillitis	11 (4,9)	2 (1,8)	2,67 [0,61; 11,74] k. A. <sup>3)</sup>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<b>140 (62,8)</b>	<b>62 (56,9)</b>	<b>1,10 [0,91; 1,34] 0,30</b>
Rückenschmerz	62 (27,8)	33 (30,3)	0,92 [0,65; 1,31] 0,64
Knochenschmerz	44 (19,7)	9 (8,3)	2,39 [1,23; 4,67] 0,007
Arthralgie	47 (21,1)	16 (14,7)	1,44 [0,85; 2,41] 0,16
Myalgie	22 (9,9)	11 (10,1)	0,98 [0,49; 1,95] 0,95
Schmerz in den Extremitäten	22 (9,9)	12 (11,0)	0,90 [0,47; 1,73] 0,75
Schmerz des Muskel- und Skelettsystems	16 (7,2)	11 (10,1)	0,71 [0,34; 1,48] 0,36
Osteoporose	11 (4,9)	7 (6,4)	0,76 [0,30; 1,92] k. A. <sup>3)</sup>
Nackenschmerz	10 (4,5)	9 (8,3)	0,55 [0,23; 1,30] 0,17
Wirbelsäulenschmerz	10 (4,5)	5 (4,6)	0,98 [0,35; 2,78] 0,97
Kieferschmerz	10 (4,5)	0	- <sup>3)</sup>

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term <sup>1)</sup>	Luspatercept + BSC N = 223 n (%)	Placebo + BSC N = 109 n (%)	RR [95%-KI] <sup>2)</sup> p-Wert
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>107 (48,0)</b>	<b>47 (43,1)</b>	<b>1,12 [0,87; 1,42] 0,40</b>
Pyrexie	38 (17,0)	23 (21,1)	0,81 [0,51; 1,28] 0,37
Fatigue	31 (13,9)	16 (14,7)	0,95 [0,55; 1,65] 0,85
Asthenie	24 (10,8)	11 (10,1)	1,07 [0,56; 2,07] 0,85
Influenza-artige Erkrankung	18 (8,1)	8 (7,3)	1,11 [0,50; 2,45] 0,82
Schmerz	13 (5,8)	4 (3,7)	1,60 [0,54; 4,76] 0,40
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>94 (42,2)</b>	<b>33 (30,3)</b>	<b>1,39 [1,01; 1,93] 0,04</b>
Kopfschmerz	62 (27,8)	27 (24,8)	1,12 [0,76; 1,65] 0,56
Schwindel	26 (11,7)	5 (4,6)	2,55 [1,01; 6,44] 0,04
Lethargie	11 (4,9)	4 (3,7)	1,34 [0,46; 3,90] 0,60
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>86 (38,6)</b>	<b>38 (34,9)</b>	<b>1,11 [0,81; 1,50] 0,51</b>
Diarrhö	29 (13,0)	13 (11,9)	1,09 [0,59; 2,02] 0,78
Nausea	22 (9,9)	6 (5,5)	1,80 [0,75; 4,30] 0,18
Bauchschmerzen	19 (8,5)	7 (6,4)	1,33 [0,58; 3,07] 0,50
Erbrechen	20 (9,0)	8 (7,3)	1,23 [0,56; 2,69] 0,62
Oberbauchschmerzen	17 (7,6)	8 (7,3)	1,04 [0,46; 2,35] 0,93
Dyspepsie	12 (5,4)	1 (0,9)	5,87 [0,78; 44,40] 0,049
Zahnschmerzen	12 (5,4)	5 (4,6)	1,17 [0,42; 3,25] 0,76
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	<b>75 (33,6)</b>	<b>30 (27,5)</b>	<b>1,23 [0,87; 1,74] 0,26</b>
Husten	33 (14,8)	13 (11,9)	1,25 [0,69; 2,25] 0,48
Schmerzen im Oropharynx	31 (13,9)	13 (11,9)	1,17 [0,64; 2,12] 0,62
Kongestion der Nase	13 (5,8)	4 (3,7)	1,60 [0,54; 4,74] 0,40

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term <sup>1)</sup>	Luspatercept + BSC N = 223 n (%)	Placebo + BSC N = 109 n (%)	RR [95%-KI] <sup>2)</sup> p-Wert
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>51 (22,9)</b>	<b>25 (22,9)</b>	<b>1,00 [0,67; 1,52] 0,99</b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>58 (26,0)</b>	<b>18 (16,5)</b>	<b>1,58 [0,98; 2,54] 0,05</b>
Urtikaria	14 (6,3)	4 (3,7)	1,71 [0,58; 5,08] 0,33
<b>Untersuchungen</b>	<b>52 (23,3)</b>	<b>14 (12,8)</b>	<b>1,82 [1,06; 3,13] 0,03</b>
Lebereisenkonzentration erhöht	11 (4,9)	2 (1,8)	2,68 [0,61; 11,65] 0,17
Alanin-Aminotransferase erhöht	9 (4,0)	4 (3,7)	1,11 [0,35; 3,52] 0,87
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>36 (16,1)</b>	<b>9 (8,3)</b>	<b>1,95 [0,98; 3,89] 0,049</b>
Hyperurikämie	16 (7,2)	0	- <sup>3)</sup>
<b>Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems</b>	<b>35 (15,7)</b>	<b>8 (7,3)</b>	<b>2,14 [1,02; 4,48] 0,03</b>
Anämie	10 (4,5)	2 (1,8)	2,46 [0,55; 11,00] 0,23
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>26 (11,7)</b>	<b>10 (9,2)</b>	<b>1,27 [0,64; 2,54] 0,49</b>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>29 (13,0)</b>	<b>6 (5,5)</b>	<b>2,37 [1,02; 5,53] 0,04</b>
Hypertonie	20 (9,0)	3 (2,8)	3,26 [0,99; 10,75] 0,04
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>21 (9,4)</b>	<b>14 (12,8)</b>	<b>0,74 [0,39; 1,39] k. A.<sup>3)</sup></b>
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	<b>19 (8,5)</b>	<b>10 (9,2)</b>	<b>0,93 [0,45; 1,93] k. A.<sup>3)</sup></b>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>18 (8,1)</b>	<b>5 (4,6)</b>	<b>1,76 [0,67; 4,61] k. A.<sup>3)</sup></b>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>17 (7,6)</b>	<b>5 (4,6)</b>	<b>1,66 [0,63; 4,39] k. A.<sup>3)</sup></b>
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	<b>16 (7,2)</b>	<b>9 (8,3)</b>	<b>0,87 [0,40; 1,90] k. A.<sup>3)</sup></b>
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>15 (6,7)</b>	<b>10 (9,2)</b>	<b>0,74 [0,34; 1,58] k. A.<sup>3)</sup></b>

<sup>1)</sup> Bei mehreren Ereignissen einer/eines Studienteilnehmenden in einer bestimmten Systemorganklasse wurde dies als einmaliges Ereignis in der Systemorganklasse gezählt.

<sup>2)</sup> Relative Risiken (Luspatercept versus Placebo) mit 95%-KI und p-Wert geschätzt durch den Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach geographischer Region definiert zur Randomisierung

<sup>3)</sup> Keine Berechnung durchgeführt.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko / Risk Ratio; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

## Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT sind in *Tabelle 9* dargestellt.

*Tabelle 9: SUE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  bzw.  $\geq 10$  Ereignisse und einer Inzidenz von  $\geq 1\%$  nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term während der verblindeten Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase innerhalb der Sicherheitspopulation der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019)*

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term <sup>1)</sup>	Luspatercept + BSC N = 223 n (%)	Placebo + BSC N = 109 n (%)	RR [95%-KI] <sup>2)</sup> p-Wert
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>14 (6,3)</b>	<b>5 (4,6)</b>	<b>1,36 [0,50; 3,69] 0,53</b>

<sup>1)</sup> Bei mehreren Ereignissen einer/eines Studienteilnehmenden in einer bestimmten Systemorganklasse wurde dies als einmaliges Ereignis in der Systemorganklasse gezählt.

<sup>2)</sup> Relative Risiken (Luspatercept versus Placebo) mit 95%-KI und p-Wert geschätzt durch den Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach geographischer Region definiert zur Randomisierung

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko / Risk Ratio; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

## Unerwünschte Ereignisse des NCI-CTCAE-Grades $\geq 3$

Unerwünschte Ereignisse des NCI-CTCAE-Grades  $\geq 3$  nach SOC und PT sind in *Tabelle 10* dargestellt.

*Tabelle 10: UE des NCI-CTCAE-Grades  $\geq 3$  mit Inzidenz  $\geq 5\%$  bzw.  $\geq 10$  Ereignisse und einer Inzidenz von  $\geq 1\%$  nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term während der verblindeten Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase innerhalb der Sicherheitspopulation der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019)*

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term <sup>1)</sup>	Luspatercept + BSC N = 223 n (%)	Placebo + BSC N = 109 n (%)	RR [95%-KI] <sup>2)</sup> p-Wert
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>15 (6,7)</b>	<b>8 (7,3)</b>	<b>0,91 [0,40; 2,08] 0,84</b>
<b>Untersuchungen</b>	<b>13 (5,8)</b>	<b>7 (6,4)</b>	<b>0,91 [0,37; 2,21] 0,83</b>
<b>Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems</b>	<b>11 (4,9)</b>	<b>0</b>	<b>k. A.</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>11 (4,9)</b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>5,33 [0,70; 40,51] k. A.</b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>10 (4,5)</b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>4,90 [0,63; 38,06] k. A.</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>10 (4,5)</b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>4,91 [0,64; 37,98] k. A.</b>

<sup>1)</sup> Bei mehreren Ereignissen einer/eines Studienteilnehmenden in einer bestimmten Systemorganklasse wurde dies als einmaliges Ereignis in der Systemorganklasse gezählt.

<sup>2)</sup> Relative Risiken (Luspatercept versus Placebo) mit 95%-KI und p-Wert geschätzt durch den Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach geographischer Region definiert zur Randomisierung.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE: National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events; RR: Relatives Risiko / Risk Ratio; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

## Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und weitere relevante Sicherheitsereignisse

Tabelle 11: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weiteren relevanten Sicherheitsereignissen während der verblindeten Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase innerhalb der Sicherheitspopulation der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (bis zur Entblinding ab dem 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019)

Ereignis <sup>1)</sup>	Luspatercept + BSC N = 223 n (%)	Placebo + BSC N = 109 n (%)	RR [95%-KI] <sup>2)</sup> p-Wert
SMQ: Malignitäten und prämaligne Erkrankungen	2 (0,9)	0	-
Thromboembolische oder thrombophlebitische Ereignisse <sup>3)</sup>	9 (4,0)	1 (0,9)	4,39 [0,57; 33,97] 0,12
Knochenschmerz <sup>4)</sup>	44 (19,7)	9 (8,3)	2,39 [1,23; 4,67] 0,007

<sup>1)</sup> Bei mehreren Ereignissen einer/eines Studienteilnehmenden wurde dies als einmaliges Ereignis gezählt.

<sup>2)</sup> Relative Risiken (Luspatercept versus Placebo) mit 95%-KI und p-Wert geschätzt durch den Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach geographischer Region definiert zur Randomisierung.

<sup>3)</sup> Als weiteres relevantes Sicherheitsereignis präspezifizierter SMQ.

<sup>4)</sup> Als weiteres relevantes Sicherheitsereignis präspezifizierter Preferred Term.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko / Risk Ratio; SMQ: Standardised MedDRA Query; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

## 4.6 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 12: Verzerrungspotential der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (bis zur Entblinding ab dem 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient/in	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
BELIEVE	Ja <sup>1)</sup>	Ja <sup>1)</sup>	Ja <sup>2)</sup>	Ja <sup>2, 3)</sup>	Nein <sup>4)</sup>	Nein	Niedrig

<sup>1)</sup> Die Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzuteilung erfolgte durch ein Interactive Response Technology System. Die Randomisierung erfolgte erst nach Abschluss der Screeningphase bei Erfüllung aller Einschlusskriterien. Die Randomisierung wurde nach Region stratifiziert und im Verhältnis 2 : 1 Intervention : Kontrolle durchgeführt. Das Verfahren zur Generierung der Randomisierungssequenz wurde nicht näher beschrieben. Die Charakteristika der Studienteilnehmenden zu Baseline sind weitestgehend gleichmäßig über die Behandlungsarme verteilt.

<sup>2)</sup> Studienteilnehmende, ärztliches Personal und Sponsor waren verblindet. Apothekerinnen und Apotheker in den Studienzentren, welche die Injektionen vorbereiteten, waren über die Intervention informiert. Spezifische Nebenwirkungen, die zur unbeabsichtigten Entblinding hätten führen können, wurden nicht beobachtet.

<sup>3)</sup> Es erfolgte keine Verblindung der Behandler gegenüber dem primären Endpunkt, der die Transfusionslast widerspiegelt. Zudem waren Dosiserhöhungen bei Nichterreichen einer 33 % Verminderung der Transfusionslast über mindestens 2 Dosiszyklen (~6 Wochen) im Vergleich zu Baseline geplant oder bei einer Verminderung der Transfusionslast um  $\geq 33\%$ , aber  $< 50\%$  über mindestens 2 Dosiszyklen (~6 Wochen) im Vergleich zu Baseline im Ermessen des Prüfpersonals möglich. Aufgrund des genauen Monitorings der Transfusionslast durch den Behandler und der damit möglichen Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit der Intervention ist es unklar, ob die Verblindung vollständig aufrechterhalten werden konnte.

<sup>4)</sup> Die SAP wurden am 19. Juni 2018 (SAP) bzw. 12. Juni 2018 (SAP HRQoL), also nach dem Datenschnitt am 11. Mai 2018 finalisiert. Die Entblinding der Daten gegenüber dem Sponsor erfolgte am 20.06.2018.

Abkürzungen: SAP: statistischer Analyseplan; SAP HRQoL: statistischer Analyseplan für die Analysen der Lebensqualität

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der dargestellten Endpunkte ist Tabelle 13 zu entnehmen.

*Tabelle 13: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) (bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019)*

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtmortalität	Ja	Ja <sup>1)</sup>	Nein	Nein	Niedrig
Hospitalisierung	Ja	Ja	Nein	Ja <sup>2)</sup>	Hoch
Transfusionslast	Ja	Ja <sup>3)</sup>	Nein	Nein	Niedrig
Transfusionsfreiheit	Ja	Ja <sup>3)</sup>	Nein	Nein	Niedrig
TranQoL	Ja	Nein <sup>4)</sup>	Nein	Ja <sup>5)</sup>	Hoch
SF-36	Ja	Nein <sup>4)</sup>	Nein	Ja <sup>5)</sup>	Hoch
UE	Ja	Ja <sup>6)</sup>	Nein	Nein	Niedrig

<sup>1)</sup> Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit innerhalb der Sicherheitspopulation (Luspatercept + BSC: n = 223, Placebo + BSC: n = 109) erhoben.

<sup>2)</sup> Es sind Einschränkungen der internen Validität aufgrund regionaler Unterschiede bei der Hospitalisierung möglich. Die Stratifizierung der Randomisierung erfolgte nicht auf Ebene der Studienzentren oder Länder, sondern auf Ebene geographischer Regionen. Eine Ungleichverteilung der Testpersonen über Länder mit verschiedenen Kriterien der Notwendigkeit einer Hospitalisierung kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

<sup>3)</sup> Patientinnen und Patienten, die die Studie vor Erreichen der für den Endpunkt notwendigen Mindestbeobachtungszeit (12 Wochen oder 24 Wochen) abbrachen, wurden als Non-Responder gewertet.

<sup>4)</sup> Die Analyse beruht auf der HRQoL evaluable Population (Luspatercept + BSC: n = 211 (TranQoL) / n = 210 (SF-36), Placebo + BSC: n = 103). Diese umfasst alle Personen der ITT-Population mit einem auswertbaren Fragebogen zu Baseline und mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline und damit nicht die gesamte ITT-Population. Zudem erfolgte keine Erhebung des Fragebogens bei Beendigung der Studienmedikation.

<sup>5)</sup> Hohe Anzahl an fehlenden Werten. Zur Studienwoche 48 lag der Anteil an fehlenden Werten bei knapp über 20 % in beiden Studienarmen bezogen auf die ITT-Population.

<sup>6)</sup> Die Erhebung erfolgte in der Sicherheitspopulation (Luspatercept + BSC: n = 223, Placebo + BSC: n = 109).

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; SAP: statistischer Analyseplan; SF-36: Short-Form-36; TranQoL: Transfusion-dependent Quality of Life Questionnaire; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

## 5 Diskussion

### 5.1 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung basiert auf der multizentrischen, doppelblinden, randomisiert kontrollierten Phase-III-Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Luspatercept bei Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie. Die Studie beinhaltete eine 12-wöchige Screening-Phase, eine 48-wöchige Behandlungsphase, eine Langzeit-Behandlungsphase und eine Open-Label-Phase sowie eine Post-Treatment-Follow-up-Phase. Im Modul 4 des Dossiers stellte der pU lediglich die Ergebnisse bis zum Ende der 48-wöchigen Behandlungsphase dar. Eine verblindete Fortsetzung der Behandlung war nach Beendigung der 48-wöchigen Behandlungsphase innerhalb der Langzeit-Behandlungsphase im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals möglich. Mit der Stellungnahme legt der pU Daten zur BELIEVE-Studie bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018 vor. Laut Entscheidungsbaum zum Management der Studienteilnehmenden sollte nach Abschluss der 48-wöchigen Behandlungsphase für jede Person entschieden werden, ob sie von der Behandlung klinisch profitiert, und nur Personen, welche profitieren, die Einnahme der Studienmedikation fortsetzen. Kriterien zur Beurteilung des klinischen Profitierens werden im Studienprotokoll nicht benannt. Es ist unklar, wie diese Regelung in der Praxis umgesetzt wurde, da die Mehrheit der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Entblindung unter Behandlung stand und damit vermutlich auch in die Langzeitbehandlungsphase übergegangen war. Angaben zur Anzahl an Personen, welche in die Langzeitbehandlungsphase eingetreten sind, konnten vom pU nicht vorgelegt werden.

Bis zur Entblindung brachen 22,3 % der Personen im Luspatercept + BSC-Arm und 26,8 % im Placebo + BSC-Arm die Behandlung mit der Studienmedikation ab. Der Anteil an Personen, welche die Behandlung mit der Studienmedikation abbrachen, ist damit im Luspatercept + BSC-Arm geringfügig niedriger als im Placebo + BSC-Arm. Die mediane Behandlungsdauer in beiden Studienarmen war annähernd gleich und betrug 74,9 Wochen im Luspatercept + BSC-Arm und 75,4 Wochen im Placebo + BSC-Arm. Auch der Anteil an Personen, die die Studie abbrachen, war in beiden Studienarmen annähernd gleich und lag bei ca. 12 %.

Die Entblindung der Studie erfolgte laut Studienprotokoll nach Entscheidung durch das Data Monitoring Komitee nach erfolgter Begutachtung der Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit. Diese Begutachtung erfolgte vermutlich anhand des Datenschnittes vom 11.05.2018. Die Entblindung erfolgte ab 01.08.2018.

Da der Unterschied im Anteil der Personen, welche die Studie abgebrochen haben, zwischen den Behandlungsarmen nur gering ist und die mediane Behandlungs- und Beobachtungszeit in beiden Armen annähernd gleich ist, werden als Grundlage für die Nutzenbewertung die Daten über die gesamte verblindete Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase herangezogen.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird weiterhin als niedrig beurteilt.

### 5.2 Morbidität

Für den Endpunkt Hospitalisierung zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Luspatercept (RR [95%-KI] 4,08 [1,66; 10,02],  $p = 0,0005$ ). Die Einschätzungen aus der

Nutzenbewertung bezüglich Operationalisierung, Patientenrelevanz, Validität und Verzerrungspotential bleiben bestehen.

Für den Endpunkt Transfusionslast wurde in der Studie BELIEVE ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Luspatercept beobachtet (z. B. Reduktion der Transfusionslast  $\geq 50$  % in jeglichem 24-Wochen-Intervall: RR [95%-KI] 20,02 [2,78; 144,31],  $p < 0,0001$ ). Insgesamt wird eine Response für diesen Endpunkt aber nur von 17,9 % der Personen im Luspatercept-Arm erreicht. Die Einschätzung aus der Nutzenbewertung bezüglich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität bleibt bestehen. Das Verzerrungspotential wird als niedrig beurteilt.

Eine Transfusionsfreiheit über 24 Wochen oder mehr wurde von 5 Personen im Luspatercept + BSC-Arm und keiner Person im Placebo + BSC-Arm erreicht. Die Anzahl an Respondern ist zu gering, um den Effekt beurteilen zu können. Die Einschätzung aus der Nutzenbewertung bezüglich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität bleibt bestehen. Das Verzerrungspotential wird als niedrig beurteilt.

### 5.3 Lebensqualität

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für Verbesserungen oder Verschlechterungen im PCS und MCS des SF-36 beobachtet. Über beide Studienarme hinweg war innerhalb der BELIEVE-Studie der Anteil an Personen mit Verschlechterungen der Lebensqualität größer als der mit Verbesserungen. Der Anteil an Personen mit Verbesserungen sowie mit Verschlechterungen im PCS des SF-36 war im Luspatercept + BSC-Arm numerisch höher als im Placebo + BSC-Arm. Die Einschätzungen aus der Nutzenbewertung bezüglich Operationalisierung, Patientenrelevanz, Validität und Verzerrungspotential bleiben bestehen.

### 5.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse des NCI-CTCAE-Grades  $\geq 3$  (Luspatercept + BSC: 31,4 %, Placebo + BSC: 17,4 %, RR [95%-KI] 1,80 [1,15; 2,83],  $p = 0,007$ ), SUE (Luspatercept + BSC: 16,6 %, Placebo + BSC: 7,3 %; RR [95%-KI] 2,26 [1,09; 4,69],  $p = 0,02$ ) und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (Luspatercept + BSC: 6,7 %, Placebo + BSC: 0,9 %, RR [95%-KI] 7,32 [0,98; 54,57],  $p = 0,02$ ), traten innerhalb der Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase statistisch signifikant häufiger im Luspatercept + BSC-Behandlungsarm auf als im Placebo + BSC-Behandlungsarm. Statistisch signifikante Nachteile für den Interventionsarm wurden für UE jeglichen Schweregrades auch für einzelne SOC und PT beobachtet (*Tabelle 8*). Unerwünschte Ereignisse des NCI-CTCAE-Grades  $\geq 3$  traten für die SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems (Luspatercept + BSC: 4,9 %, Placebo + BSC: 0 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Luspatercept + BSC: 4,9 %, Placebo + BSC: 0,9 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Luspatercept + BSC: 4,5 %, Placebo + BSC: 0,9 %) und Erkrankungen des Nervensystems (Luspatercept + BSC: 4,5 %, Placebo + BSC: 0,9 %) numerisch häufiger im Luspatercept + BSC-Arm auf. Der PT Knochenschmerz wurde als weiteres relevantes Sicherheitsereignis präspezifiziert. Für diesen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Luspatercept (RR [95%-KI] 2,39 [1,23; 4,67],  $p = 0,007$ ). Die Einschätzungen aus der Nutzenbewertung bezüglich Operationalisierung, Patientenrelevanz, Validität und Verzerrungspotential bleiben bestehen.

## 6 Zusammenfassung

Luspatercept ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist. Die Nutzenbewertung von Luspatercept basiert auf der zulassungsbegründenden Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE). Es handelt sich bei der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) um eine multizentrische, doppelblinde, randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Luspatercept ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ( $\uparrow$ ) oder niedrigem ( $\uparrow\uparrow$ ) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ( $\downarrow$ ) oder niedrigem ( $\downarrow\downarrow$ ) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ( $\leftrightarrow$ ) gezeigt werden konnte.

*Tabelle 14: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE) in der verblindeten Behandlungs- und Langzeitbehandlungsphase (bis zur Entblindung ab dem 01.08.2018, Datenschnitt 07.01.2019)*

Endpunkt	Luspatercept + BSC N = 224	Placebo + BSC N = 112	Effekt
<b>Mortalität</b>			
<b>Gesamt mortalität</b>			n. b. <sup>1)</sup>
Todesfälle, n (%)	1 (0,4)	1 (0,9)	
<b>Morbidität</b>			
<b>Hospitalisierungen</b>			$\downarrow$
Mindestens eine Hospitalisierung, n (%)	41 (18,3)	5 (4,5)	
RR [95%-KI], p-Wert <sup>2)</sup>	4,08 [1,66; 10,02], 0,0005		
<b>Lebensqualität</b>			
<b>TranQoL-Gesamtscore<sup>3)</sup></b>			$\leftrightarrow$
Mittelwertdifferenz [95%-KI], p-Wert <sup>4)</sup>	-0,6 [-3,8; 2,7], 0,73		
<b>SF-36</b>			
PCS: Verbesserung um $\geq$ 5 Punkte, n (%) <sup>5)</sup>	37 (17,6)	11 (10,7)	$\leftrightarrow$
RR [95%-KI], p-Wert <sup>2)</sup>	1,19 [0,99; 1,43], 0,10		
PCS: Verschlechterung um $\geq$ 5 Punkte, n (%)	76 (36,2)	28 (27,2)	$\leftrightarrow$
RR [95%-KI], p-Wert <sup>2)</sup>	1,14 [0,97; 1,34], 0,12		
MCS: Verbesserung um $\geq$ 5 Punkte, n (%) <sup>5)</sup>	40 (19,0)	15 (14,6)	$\leftrightarrow$
RR [95%-KI], p-Wert <sup>2)</sup>	1,10 [0,92; 1,33], 0,33		
MCS: Verschlechterung um $\geq$ 5 Punkte, n (%) <sup>5)</sup>	81 (38,57)	43 (41,75)	$\leftrightarrow$

Endpunkt	Luspatercept + BSC N = 224	Placebo + BSC N = 112	Effekt
RR [95%-KI], p-Wert <sup>2)</sup>	0,95 [0,81; 1,13], 0,57		
<b>Sicherheit</b>			
<b>UE des NCI-CTCAE-Grades <math>\geq</math> 3, n (%)</b>	70 (31,4)	19 (17,4)	↓↓
RR [95%-KI], p-Wert <sup>2)</sup>	1,80 [1,15; 2,83], 0,007		
<b>SUE, n (%)</b>	37 (16,6)	8 (7,3)	↓↓
RR [95%-KI], p-Wert <sup>2)</sup>	2,26 [1,09; 4,69], 0,02		
<b>Therapieabbruch aufgrund von UE, n (%)<sup>6)</sup></b>	15 (6,7)	1 (0,9)	↓↓
RR [95%-KI], p-Wert <sup>2)</sup>	7,32 [0,98; 54,57], 0,02		
<b>UE von besonderem Interesse, n (%)<sup>7)</sup></b>	2 (0,9)	0	n. b. <sup>1)</sup>
<b>Weitere relevante Sicherheitsereignisse</b>			
Thromboembolische und thrombophlebitische Ereignisse, n (%) <sup>8)</sup>	9 (4,0)	1 (0,9)	↔
RR [95%-KI], p-Wert <sup>2)</sup>	4,39 [0,57; 33,97], 0,12		
Knochenschmerz, n (%) <sup>9)</sup>	44 (19,7)	9 (8,3)	↓↓
RR [95%-KI], p-Wert <sup>2)</sup>	2,39 [1,23; 4,67], 0,007		

<sup>1)</sup> Die Ereigniszahl ist gering. Die Berechnung relativer Effektschätzer würde keine verlässliche Aussage zulassen.

<sup>2)</sup> Relative Risiken (Luspatercept versus Placebo) mit 95%-KI und p-Wert geschätzt durch den Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach geographischer Region definiert zur Randomisierung

<sup>3)</sup> Der TranQoL-Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Ein höherer Wert repräsentiert eine höhere Lebensqualität.

<sup>4)</sup> Analyse basierend auf dem präspezifizierten ANCOVA (analysis of covariance) Modell mit Adjustierung für den Baselinewert und die Stratifizierungsvariable Region.

<sup>5)</sup> Es werden Responderanalysen für Veränderung der T-Scores um einen Wert von 5 dargestellt. Ein höherer T-Score repräsentiert eine höhere Lebensqualität.

<sup>6)</sup> Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten inakzeptabler UE, fehlender Wirksamkeit oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Mögliche Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit eingeschränkt ist.

<sup>7)</sup> Als UE von besonderem Interesse waren Malignitäten und prä-maligne Erkrankungen definiert.

<sup>8)</sup> Als weiteres relevantes Sicherheitsereignis präspezifizierter SMQ.

<sup>9)</sup> Als weiteres relevantes Sicherheitsereignis präspezifizierter Preferred Term.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; n. b.: nicht bewertbar; PCS: Physical Component Summary; RR: Relatives Risiko / Risk Ratio; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se; TranQoL: Transfusion-dependent Quality of Life Questionnaire

## Referenzen

1. **Celgene.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Luspatercept (Reblozyl); Modul 4 A: Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 27.07.2020. [Zugriff: 21.12.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3855/2020-07-27\\_Modul4A\\_Luspatercept.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3855/2020-07-27_Modul4A_Luspatercept.pdf).
2. **Celgene.** Luspatercept (ACE-536): ACE-536-B-THAL-001; a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study to determine the efficacy and safety of Luspatercept (ACE-536) versus placebo in adults who require regular red blood cell transfusions due to Beta-Thalassemia; the "BELIEVE" trial; ad hoc efficacy und safety update report [unveröffentlicht]. 2020.
3. **Celgene.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Luspatercept (beta-Thalassämie) vom 14.12.2020 [unveröffentlicht].
4. **Celgene.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Luspatercept (beta-Thalassämie) vom 23. November 2020 [unveröffentlicht].
5. **Celgene.** Zusätzliche Analysen zur Stellungnahme [unveröffentlicht]. 2020.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Luspatercept (beta-Thalassämie) vom 2. November 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA 2020. [Zugriff: 21.12.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3856/2020-08-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Luspatercept-beta-Thalassaemie.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3856/2020-08-01_Nutzenbewertung-G-BA_Luspatercept-beta-Thalassaemie.pdf).