

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

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

*Luspatercept (Reblozyl®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## **Modul 1 C**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 23.03.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	30

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
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 .....	9
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 .....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	29
Tabelle 1-13: Anweisungen für Dosisänderungen .....	31

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best-Supportive-Care
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMH	Herde extramedullärer Hämatopoese
ERA	Erythrozyten-Reifungs-Aktivator
FACIT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
KI	Konfidenzintervall
MCS	psychisches Wohlbefinden ( <i>mental component summary</i> )
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MWD	Mittelwertdifferenz
NTDT	nicht-transfusionsabhängige Beta-Thalassämie
NTDT-PRO	<i>Nontransfusion-Dependent Thalassemia-Patient Reported Outcomes</i>
PCS	körperliches Wohlbefinden ( <i>physical component summary</i> )
PGI-C	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
PGI-S	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
PT	bevorzugter Begriff ( <i>preferred term</i> )
RR	relatives Risiko
SF-36	<i>Short Form (36) Health Survey</i>
sFerritin	Serum-Ferritin
SOC	Systemorganklasse ( <i>system organ class</i> )
SUE	schwerwiegendes UE
TDT	transfusionsabhängige Beta-Thalassämie
TEE	thromboembolische Ereignisse
UE	unerwünschtes Ereignis

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
<b>Anschrift:</b>	Arnulfstraße 29 80636 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
<b>Anschrift:</b>	Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irland



## 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, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Luspatercept</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Reblozyl®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>B03XA06</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer</b>	<b>42460</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>16166990, 16167009</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>D56.1</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I27811</b>

### 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 <sup>a</sup>
Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1). <sup>b</sup>	27.02.2023	C
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet der nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (C). Für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, siehe Tabelle 1-5.		

*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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1). <sup>a</sup>	25.06.2020
Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).	25.06.2020
a: Das Anwendungsgebiet mit Zulassung am 25.06.2020 bezieht sich ausschließlich auf die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist (Dossier A).	

#### 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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie
<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 Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Luspatercept wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist. Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 11.11.2021 stattgefunden (Beratungsanforderung 2021-B-292). Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt:

- „Eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie“.

Die Bestimmung der zVT durch den G-BA erfolgte anhand der Kriterien gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA und entspricht dem aktuellen medizinischen Erkenntnisstand.

Bristol-Myers Squibb (BMS) stimmt mit der Festlegung des G-BA für die zVT überein und setzt diese im vorliegenden Dossier um.

### 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)*

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie BEYOND, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept im Vergleich zu Placebo, jeweils ergänzt durch eine bestmöglich unterstützende Therapie zur Symptomkontrolle und Verbesserung der Lebensqualität (*Best Supportive Care*; BSC), bei erwachsenen Patient:innen mit Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (NTDT) verbunden ist, untersucht wurde. Unter BSC wurde insbesondere die bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit Eisenchelatoren verstanden, die den derzeitigen Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet abbildet.

Insgesamt wurden 145 Patient:innen in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme Luspatercept oder Placebo randomisiert und für eine vorgesehene Dauer von mindestens 48 Wochen pro Patient:in behandelt (doppelblinde Behandlungsphase).

Die maßgeblichen Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen sind in der nachfolgenden Tabelle 1-7 zusammengefasst.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Therapieeffekte von Luspatercept

Studie BEYOND Endpunkt	Luspatercept + BSC <sup>(1)</sup> vs. Placebo + BSC <sup>(1)</sup>		Ausmaß des Zusatz- nutzens	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert		
<b>Mortalität</b>				
Todesfälle	N.A. (Anteil: 0 % vs. 0 %)	↔	N.A.	Nicht belegt
<b>Morbidität</b>				
<b>Vermeidung von Transfusionen</b> Zeit bis zur ersten Transfusion	HR = 0,23 [0,11; 0,46]	↑	< 0,0001	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
<b>Regulation der Erythropoese (ergänzend dargestellt)</b> Änderung des Hb (g/dl) bis Woche 48	MWD = 1,35 [1,12; 1,57]	↑	< 0,0001	
<b>Kontrolle der Eisenüberladung (ergänzend dargestellt)</b> Änderung des sFerritin (µg/l) bis Woche 48	MWD = 13,50 [-60,96; 87,96]	↔	0,7205	
<b>Symptomatik gemäß NTDT-PRO</b> <i>Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche</i> Zeit bis zur ersten bewertungsrelevanten Verbesserung <sup>(2)</sup>	HR = 1,03 [0,61; 1,71]	↔	0,8972	
Zeit bis zur ersten bewertungsrelevanten Verschlechterung <sup>(2)</sup>	HR = 0,94 [0,43; 2,04]	↔	0,8670	
<i>Gesamtscore in der Domäne Kurzatmigkeit</i> Zeit bis zur ersten bewertungsrelevanten Verbesserung <sup>(2)</sup>	HR = 1,20 [0,67; 2,14]	↔	0,2348	
Zeit bis zur ersten bewertungsrelevanten Verschlechterung <sup>(2)</sup>	HR = 1,00 [0,49; 2,01]	↔	0,9714	
<b>Symptomatik gemäß PGI-S und PGI-C</b> <i>PGI-S</i> Zeit bis zur ersten bewertungsrelevanten Verbesserung <sup>(2)</sup>	HR = 2,28 [1,15; 4,50]	↑	<b>0,0244</b>	
Zeit bis zur ersten bewertungsrelevanten Verschlechterung <sup>(2)</sup>	HR = 0,71 [0,38; 1,32]	↔	0,2191	
<i>PGI-C</i> Zeit bis zur ersten bewertungsrelevanten Verbesserung <sup>(2)</sup>	HR = 6,44 [3,19; 12,97]	↑	< 0,0001	
Zeit bis zur ersten bewertungsrelevanten Verschlechterung <sup>(2)</sup>	HR = 0,51 [0,15; 1,71]	↔	0,2686	
<b>Körperliche Leistungsfähigkeit</b> Änderung im 6-Minuten Gehstest (Meter) zu Woche 48	MWD = 12,44 [-6,72; 31,59]	↔	0,2011	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie BEYOND Endpunkt	Luspatercept + BSC <sup>(1)</sup> vs. Placebo + BSC <sup>(1)</sup>		Ausmaß des Zusatz- nutzens
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<b>SF-36 – PCS</b>			<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
Zeit bis zur ersten bewertungsrelevanten Verbesserung <sup>(2)</sup>	HR = 2,79 [1,06; 7,38]	↑ <b>0,0457</b>	
Zeit bis zur ersten bewertungsrelevanten Verschlechterung <sup>(2)</sup>	HR = 0,66 [0,29; 1,50]	↔ 0,3364	
<b>SF-36 – MCS</b>			
Zeit bis zur ersten bewertungsrelevanten Verbesserung <sup>(2)</sup>	HR = 1,44 [0,68; 3,08]	↔ 0,1056	
Zeit bis zur ersten bewertungsrelevanten Verschlechterung <sup>(2)</sup>	HR = 0,59 [0,33; 1,07]	↑ <b>0,0303</b>	
<b>FACIT-F – Gesamtscore</b>			
Zeit bis zur ersten bewertungsrelevanten Verbesserung <sup>(2)</sup>	HR = 2,41 [0,98; 5,95]	↑ <b>0,0340</b>	
Zeit bis zur ersten bewertungsrelevanten Verschlechterung <sup>(2)</sup>	HR = 0,78 [0,38; 1,59]	↔ 0,5099	
<b>Sicherheit</b>			
<b>UE-Hauptkategorien – Zeit bis zum ersten Ereignis</b>			<b>Nicht belegt</b>
<u>Schwerwiegende</u> UE (SUE)	HR = 0,29 [0,12; 0,69]	↑ <b>0,0032</b>	
<u>Schwere</u> UE (CTCAE ≥ 3)	HR = 1,07 [0,54; 2,14]	↔ 0,8419	
Zum Therapieabbruch führende UE	HR = 0,29 [0,06; 1,34]	↔ 0,0923	
<b>Signifikante Unterschiede bei <u>jeglichen</u> UE auf Ebene der SOC und PT – Zeit bis zum ersten Ereignis</b>			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	HR = 1,85 [1,19; 2,86]	↓ <b>0,0065</b>	
Knochenschmerzen (PT)	HR = 7,11 [2,18; 23,15]	↓ <b>0,0001</b>	
Tonsillitis (PT)	HR = 0,13 [0,03; 0,64]	↑ <b>0,0033</b>	
Hypertonie (PT)	HR = 9,32 [1,25; 69,66]	↓ <b>0,0079</b>	
Husten (PT)	HR = 7,24 [0,96; 54,68]	↓ <b>0,0248</b>	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	HR = 2,59 [0,99; 6,77]	↓ <b>0,0434</b>	
<b>Signifikante Unterschiede bei <u>schwer- wiegenden/schweren</u> UE auf Ebene der SOC und PT – Zeit bis zum ersten Ereignis</b>			
<u>Schwerwiegende</u> Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	HR = 0,11 [0,02; 0,57]	↑ <b>0,0017</b>	
<u>Schwere</u> Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	HR = 0,05 [0,01; 0,42]	↑ <b>0,0002</b>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie BEYOND Endpunkt	Luspatercept + BSC <sup>(1)</sup> vs. Placebo + BSC <sup>(1)</sup>		Ausmaß des Zusatz- nutzens
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
Primärer Datenschnitt: 14.09.2020 ↑ Signifikanter Effekt zugunsten von Luspatercept; ↔ Kein signifikanter Effekt; ↓ Signifikanter Effekt zuungunsten von Luspatercept <sup>(1)</sup> BSC umfasste insbesondere die bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelatherapie. <sup>(2)</sup> Eine bewertungsrelevante Verbesserung/Verschlechterung entspricht einer Responseschwelle von 15 % der Skalen-spannweite bzw. den beiden besten/schlechtesten Bewertungen der Veränderung des PGI-C BSC: <i>Best Supportive Care</i> ; FACIT-F: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; MCS: <i>Mental Component Summary</i> ; MWD: <i>Mittelwertdifferenz</i> ; NTDT-PRO: <i>Nontransfusion-Dependent Thalassemia-Patient Reported Outcomes</i> ; PCS: <i>Physical Component Summary</i> ; PGI-C/S: <i>Patient Global Impression of Change/Severity</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RR: <i>relatives Risiko</i> SF-36: <i>Short Form (36) Health Survey</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; SUE: <i>schwerwiegende UE</i> ; UE: <i>unerwünschte Ereignisse</i>			

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

### Mortalität

In der Studie BEYOND verstarben bis zum primären Datenschnitt keine Patient:innen.

In der Endpunktkategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie somit nicht belegt.

### Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität wurde der Zusatznutzen anhand der patientenrelevanten Endpunkte *Vermeidung von Transfusionen*, *Veränderung in der Symptomatik* (NTDT-PRO, PGI-S und PGI-C) und *körperliche Belastbarkeit* (6-Minuten-Gehtest) bewertet. Klinisch relevante, therapiesteuernde Parameter der Anämie (Hb-Werte) und Eisenüberladung (sFerritin), die im vorliegenden Anwendungsgebiet einen besonderen Stellenwert haben, werden ergänzend berichtet (siehe Tabelle 1-7).

### *Vermeidung von Transfusionen und Linderung der Anämie*

In der Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zur ersten Transfusion ergab sich für den Vergleich von Luspatercept gegenüber Placebo ein HR von 0,23 (95 %-KI [0,11; 0,46];  $p < 0,0001$ ). Dies entspricht einer statistisch signifikanten **Reduktion des Risikos für Transfusionen um 77 %**. Auch in den zusätzlichen Responderanalysen zur Transfusionsfreiheit über 24 und 48 Wochen ergab sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für den Luspatercept-Arm gegenüber dem Placebo-Arm.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Vermeidung von Transfusionen unter Luspatercept ging einher mit einer Steigerung und langfristigen Stabilisierung der Hb-Werte und somit einer anhaltenden Linderung der Anämie. Im Durchschnitt ergab sich über die Behandlungsphase bis Woche 48 im Luspatercept-Arm ein mittlerer Anstieg der Hb-Werte um 1,44 g/dl, während es im Placebo-Arm nur 0,10 g/dl waren (mittlere Differenz: 1,35 [1,12; 1,57];  $p < 0,0001$ ). Die Erhöhung des mittleren Hb-Spiegels im Luspatercept-Arm wurde dazu über den gesamten Behandlungsverlauf bis zum betrachteten Datenschnitt stabil aufrechterhalten.

Die Vermeidung von Transfusionen und Linderung der Anämie stellen eine beträchtliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar, die mit einer klinisch relevanten und für die Patient:innen spürbaren Verbesserung ihres Zustands einhergeht:

- Erstens profitieren die Patient:innen langfristig von eingesparten EK-Transfusionen aufgrund der Vermeidung von Transfusionsrisiken, Folgekomplikationen sowie einer weiteren Eisenüberladung.
- Zweitens ist vor dem chronischen Hintergrund der NTDT die Vermeidung von Transfusionen sowie die Verhinderung eines Übergangs in eine transfusionsabhängige Beta-Thalassämie, die mit regelmäßiger Transfusionstherapie und einem erhöhten Behandlungsaufwand, insbesondere einem zeitlichen Aufwand, einhergeht, von großer Bedeutung für die Betroffenen.
- Drittens führt die durch Luspatercept bedingte Steigerung und Stabilisierung der Hb-Werte (Verbesserung der Erythropoese) nicht nur zu einer langanhaltenden Vermeidung von Transfusionen, sondern ermöglicht im Weiteren auch eine Reduktion Anämie-assoziiertes Symptomatik und folglich auch eine spürbare Verbesserung im Befinden der Patient:innen.

Diese therapiebedingten Verbesserungen der Erkrankung spiegeln sich auch klar in der patientenberichteten Veränderung der Symptomatik und der Lebensqualität wider.

### ***Symptomatik gemäß NTDT-PRO***

Im krankheitsspezifischen Fragebogen NTDT-PRO wurden im Hinblick auf die Zeit bis zur ersten bewertungsrelevanten Verbesserung und Verschlechterung (Hauptanalysen) unter Luspatercept jeweils keine signifikanten Vorteile gegenüber Placebo beobachtet. Demgegenüber zeigten sich in den Zusatzanalysen signifikante Vorteile für Luspatercept: So betrug der Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung des NTDT-PRO-Gesamtscores in der Domäne Müdigkeit/Schwäche zu Woche 24 im Luspatercept-Arm 35,5 % gegenüber 17,9 % im Placebo-Arm ( $p = 0,0434$ ). Dieser signifikante Vorteil setzte sich zu Woche 48 mit 41,7 % gegenüber 11,1 % fort ( $p = 0,0317$ ). Darüber hinaus betrug der Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung des NTDT-PRO Gesamtscores in der Domäne Kurzatmigkeit zu Woche 24 im Luspatercept-Arm 27,6 % gegenüber 10,3 % im Placebo-Arm ( $p = 0,0332$ ). Dieser Vorteil blieb zu Woche 48 mit 35,4 % gegenüber 11,1 % numerisch erhalten ( $p = 0,0594$ ).

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Entsprechende Unterschiede sind auch in den Abbildungen der mittleren Verläufe und den MMRM-Analysen ersichtlich (siehe Modul 4). Zudem lassen die Abbildungen vermuten, dass die Vorteile im Rahmen der Ereigniszeitanalysen aufgrund von vorübergehenden Anfangsverbesserungen im Placebo-Arm ggf. unzureichend abgebildet werden.

Insgesamt sind die Ergebnisse zum NTDT-PRO positiv zu bewerten. Die Zusatzanalysen deuten auf eine spürbare Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik unter Luspatercept hin.

***Symptomatik gemäß PGI-S und PGI-C***

Für die patientenberichtete Symptomatik gemäß PGI-S und PGI-C zeigte sich in Bezug auf die Zeit bis zur ersten Verbesserung jeweils ein sehr deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil für Luspatercept im Vergleich zu Placebo.

In der Ereigniszeitanalyse zur ersten bewertungsrelevanten Verbesserung des PGI-S ergab sich ein signifikanter Effekt mit einem HR von 2,28 (95 %-KI [1,15; 4,50];  $p = 0,0244$ ), d. h. die **Chance auf eine bewertungsrelevante Verbesserung des PGI-S war unter Luspatercept mehr als doppelt so hoch** wie unter Placebo.

In der Ereigniszeitanalyse zur ersten bewertungsrelevanten Verbesserung des PGI-C ergab sich ebenfalls ein signifikanter Effekt mit einem HR von 6,44 (95 %-KI [3,19; 12,97];  $p < 0,0001$ ), d. h. die **Chance auf eine bewertungsrelevante Verbesserung des PGI-C war unter Luspatercept mehr als 6-mal höher** als unter Placebo.

Diese Ergebnisse wurden durch die Zusatzanalysen zum Anteil der Patient:innen mit einer signifikanten Verbesserung zu Woche 24 und 48 bestätigt und spiegeln sich darüber hinaus auch eindeutig in den Ergebnissen der MMRM-Analysen und den Verlaufskurven zum PGI-S bzw. in der Abbildung zu den PGI-C-Bewertungen im Studienverlauf wider (siehe Modul 4).

Die Ergebnisse zum PGI-S und PGI-C verdeutlichen, dass die anhaltende Linderung der Anämie entsprechend der Steigerung und langfristigen Stabilisierung der Hb-Werte durch Luspatercept auch zu einer sehr deutlichen und patientenrelevanten Reduktion der durch die Patient:innen wahrgenommenen Symptombelastung führt.

***Körperliche Leistungsfähigkeit gemäß 6-Minuten-Gehtest***

In Bezug auf die körperliche Leistungsfähigkeit gemäß 6-Minuten-Gehtest zeigte sich in der Studie BEYOND kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

***Fazit Morbidität***

Zusammengenommen führt die Behandlung mit Luspatercept im Vergleich zur zVT zu bedeutenden Vorteilen in Bezug auf die langfristige Vermeidung von Transfusionen in Verbindung mit einer anhaltenden Linderung der Anämie sowie einer spürbaren und deutlichen Reduktion der Krankheitssymptomatik. **Für die Endpunktkategorie Morbidität besteht daher ein beträchtlicher Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zVT.**

## Lebensqualität

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Zusatznutzen in der Studie BEYOND anhand eines generischen Fragebogens (SF-36) und eines Fatigue-spezifischen Fragebogens (FACIT-F) bewertet. Die durch die ineffektive Erythropoese bedingte Anämie kann die Lebensqualität von Beta-Thalassämie-Patient:innen maßgeblich beeinträchtigen. Die Aufrechterhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität ist im vorliegenden Anwendungsgebiet daher ein wichtiges Therapieziel.

### *SF-36*

Für den Endpunkt SF-36 zeigten sich in der Studie BEYOND im Rahmen der Ereigniszeitanalysen statistisch signifikante Effekte zugunsten von Luspatercept in Bezug auf die Zeit bis zur ersten bewertungsrelevanten Verbesserung des PCS (körperliches Wohlbefinden) und die Zeit bis zur ersten bewertungsrelevanten Verschlechterung des MCS (psychisches Wohlbefinden).

Für den PCS ergab sich bei der Zeit bis zur ersten bewertungsrelevanten Verbesserung ein HR von 2,79 (95 %-KI [1,06; 7,38];  $p = 0,0457$ ), d. h. die **Chance auf eine Verbesserung des körperlichen Wohlbefindens war unter Luspatercept mehr als doppelt so hoch** wie unter Placebo.

Für den MCS ergab sich bei der Zeit bis zur ersten bewertungsrelevanten Verschlechterung ein HR von 0,59 (95 %-KI [0,33; 1,07];  $p = 0,0303$ ), d. h. das **Risiko für eine Verschlechterung des psychischen Wohlbefindens war unter Luspatercept 41 % geringer** als unter Placebo.

### *FACIT-F*

Für den Endpunkt FACIT-F zeigte sich in der Studie BEYOND bei der Zeit bis zur Verbesserung des Gesamtscores ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Luspatercept.

Für den FACIT-F Gesamtscore ergab sich bei der Zeit bis zur ersten bewertungsrelevanten Verbesserung ein HR von 2,41 (95 %-KI [0,98; 5,95];  $p = 0,0340$ ), d. h. die **Chance auf eine Verbesserung des Gesamtscores der Fatigue-spezifischen Lebensqualität war unter Luspatercept mehr als doppelt so hoch** wie unter Placebo.

### *Fazit Lebensqualität*

Zusammengenommen geht aus den Ergebnissen hervor, dass die anhaltende Linderung der Anämie unter Luspatercept auch zu einer spürbaren Verbesserung der Lebensqualität der NTDT-Patient:innen führt. **Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität besteht daher ein beträchtlicher Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zVT.**

## Sicherheit

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse (UE) in der Studie BEYOND zeigt, dass die Behandlung mit Luspatercept im Vergleich zu Placebo insgesamt mit einer signifikanten Reduktion des Risikos für schwerwiegende UE (SUE) sowie jeweils für schwere und schwerwiegende UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ einherging.

Darüber hinaus ergaben sich auf SOC- und PT-Ebene keine weiteren Unterschiede bei schwerwiegenden und schweren UE. Auch bei zum Therapieabbruch führenden UE wurden keine Unterschiede festgestellt.

Bei Betrachtung jeglicher UE auf Ebene der SOC und PT zeigte sich ein Vorteil bei dem PT „Tonsillitis“, während bei der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, dem PT „Knochenschmerzen“, dem PT „Hypertonie“, der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ und dem PT „Husten“ signifikante Unterschiede zuungunsten von Luspatercept festgestellt wurden.

Knochenschmerzen und Hypertonie sind für Luspatercept bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen und entsprechend in der Fachinformation von Reblozyl<sup>®</sup> aufgeführt. Das häufigere Auftreten von Hypertonie unter Luspatercept wird in den ersten 8 bis 12 Monaten beobachtet und kann eine Anpassung oder Verzögerung der Luspatercept-Dosis oder eine Behandlung gemäß den Empfehlungen der aktuellen klinischen Leitlinien für Hypertonie erfordern. Das häufigere Auftreten von Knochenschmerzen unter Luspatercept ist auf die ersten 3 Monate begrenzt. Die meisten entsprechenden UE unter Luspatercept (32 von 35 Ereignissen) waren von leichter bis moderater Schwere (Grad 1 oder 2) und nur 3 UE wurden als „schwer“ eingestuft (Grad 3). In der klinischen Praxis sind die anfänglichen Knochenschmerzen, sofern erforderlich, mit Analgetika gut therapierbar. Kein Patient und keine Patientin brach die Behandlung mit Luspatercept aufgrund von Knochenschmerzen ab. Das zeitlich begrenzte Auftreten von Knochenschmerzen deutet auf eine verstärkte Knochenmarksaktivität (Stimulation der Erythropoese), d. h. auf die gewünschte Wirkung von Luspatercept, hin.

### Fazit Sicherheit

Insgesamt besteht im Hinblick auf UE ein mindestens ausgewogenes Bild für Luspatercept im Vergleich zu Placebo, das sich weiterhin mit dem bekannten, gut tolerierbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Luspatercept deckt. Aufgrund des höheren Risikos für spezifische Ereignisse (insbesondere Knochenschmerzen und Hypertonie) wird trotz der signifikanten Reduktion der Gesamtrate schwerwiegender UE für die Endpunktkategorie Sicherheit kein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zVT abgeleitet.

*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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*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)*

Die Beta-Thalassämie ist eine seltene, erblich bedingte, hämatologische Erkrankung mit einer erheblichen Krankheitslast und Beeinträchtigung der Lebensqualität. Dabei spielen sowohl erkrankungsbedingte als auch therapiebedingte (z. B. transfusionsbedingte klinische und psychosoziale) Komplikationen eine große Rolle. Im Zentrum der Komplikationen steht die Anämie infolge der ineffektiven Erythropoese aufgrund des vorliegenden Erythrozyten-Reifungs-Defekts.

Für Patient:innen im Anwendungsgebiet von Luspatercept gibt es einen großen therapeutischen Bedarf nach einem Arzneimittel, das den Erythrozyten-Reifungs-Defekt adressiert und mit einer Erhöhung und Stabilisierung des Hb-Wertes die Anämie lindert. NTDT-Patient:innen leiden häufig über ausgedehnte Zeiträume unter niedrigen Hb-Werten sowie entsprechenden Anämie-assoziierten Symptomen und erfahren nur selten eine Linderung. Zudem treten Folgekomplikationen, bedingt durch die Grunderkrankung, häufiger und mitunter schwerwiegender bei NTDT-Patient:innen auf, da diese im Gegensatz zu den TDT-Patient:innen keine kontinuierliche Transfusionstherapie zur Unterdrückung der eigenen ineffektiven Erythropoese erhalten. Aber auch die Entwicklung einer regelmäßigen Transfusionsnotwendigkeit und damit ein Wechsel des klinischen Bildes hin zu dem einer TDT ist möglich.

Luspatercept ist der erste Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der **Erythrozyten-Reifungs-Aktivatoren** (ERA) und damit die erste aktive, medikamentöse Therapie zur Behandlung der Anämie bei Erwachsenen mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie. Die Therapie mit Luspatercept adressiert gezielt den der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungs-Defekt. Dies führt zu einer Steigerung und langfristigen Stabilisierung der Hb-Werte, wodurch einerseits Transfusionen und potenzielle Folgekomplikationen vermieden werden können und

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

andererseits Symptomatik, Lebensqualität und Autonomie der Patient:innen verbessert werden. Damit deckt Luspatercept den großen therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Luspatercept beruhen auf der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie BEYOND. Gemäß § 5 Absatz 6 des 5. Kapitels der VerfO entspricht die Studie BEYOND als randomisierte, kontrollierte Studie der Evidenzstufe 1b. Somit ist die Studie auf Basis signifikanter Ergebnisse bei Endpunkten mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial geeignet, um eine Zusatznutzenaussage auf Ebene eines Hinweises abzuleiten. Im vorliegenden Dossier wurde zum Zwecke der konservativen Einschätzung für unerwünschte Ereignisse sowie für die patientenberichteten Endpunkte zur Lebensqualität und zur Symptomatik gemäß NTDT-PRO ein erhöhtes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Demgegenüber liegt jedoch u. a. für die Morbiditätsendpunkte „Vermeidung von Transfusionen“ und „Symptomatik gemäß PGI-S und PGI-C“ jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Folglich können Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der signifikanten Ergebnisse bei diesen Endpunkten als „Hinweis“ eingestuft werden.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens sind folgende Ergebnisse relevant:

- **Morbidität:**

- **Beträchtlicher Zusatznutzen** in Hinblick auf die **Vermeidung von Transfusionen**. Die signifikante Reduktion des Risikos für Transfusionen bzw. der Erhalt der Transfusionsfreiheit unter Luspatercept ging in der Studie BEYOND gleichzeitig mit einer deutlichen Steigerung und langfristigen Stabilisierung der Hb-Werte und somit einer anhaltenden Linderung der Anämie einher. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Verbesserung der Erythropoese durch Luspatercept den Patient:innen einerseits den langfristigen Erhalt einer Transfusionsunabhängigkeit – und, damit einhergehend, eine Vermeidung von Transfusionsrisiken, Folgekomplikationen sowie weiteren Belastungen – bietet und ihnen andererseits eine Reduktion der Anämie-assoziierten Symptomatik und Verbesserung ihres Befindens ermöglichen kann.
- **Beträchtlicher Zusatznutzen** hinsichtlich der **Symptomatik gemäß PGI-S und PGI-C**. Als selbstberichtete Fragebögen spiegeln die Endpunkte die unmittelbare Erfahrung und Wahrnehmung der Patient:innen wider. Die Ergebnisse zeigen, dass die Therapie mit Luspatercept gegenüber der zVT zu einer sehr deutlichen und patientenrelevanten Reduktion der durch die Patient:innen wahrgenommenen Symptombelastung führt.

- **Lebensqualität:**

- **Beträchtlicher Zusatznutzen** in Bezug auf das **körperliche und psychische Wohlbefinden (SF-36) sowie den Gesamtscore der Fatigue-spezifischen Lebensqualität (FACIT-F)**. Die Ergebnisse zeigen, dass die Behandlung mit Luspatercept gegenüber

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

der zVT mit einer spürbaren Verbesserung in verschiedenen Bereichen der Lebensqualität verbunden ist. Aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patient:innen mit NTDT von besonderer Relevanz.

In der Gesamtschau zeigt sich durch Luspatercept eine beträchtliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens, begründet in signifikanten und spürbaren Behandlungsunterschieden, die einer deutlichen Verbesserung der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient:innen entsprechen.

**Insgesamt** ergibt sich für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, auf Basis der Ergebnisse der Studie BEYOND ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Luspatercept** gegenüber der zVT.

## 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)*

Die Beta-Thalassämie ist eine erblich bedingte, hämatologische Erkrankung, der eine ineffektive Erythropoese infolge eines Erythrozyten-Reifungs-Defekts zugrunde liegt. Die ineffektive Erythropoese führt bei moderat bis schwer betroffenen Beta-Thalassämie-Patient:innen zu einer chronischen Anämie. Die Anämie ist das Kernmerkmal der Beta-Thalassämie und charakterisiert Patient:innen im Anwendungsgebiet von Luspatercept, einschließlich der hier relevanten NTDT. Die Anämie steht im Zentrum diverser klinischer Folgekomplikationen und der Entstehung einer Multiorgankrankheit. Aufgrund der genetischen Ursache begleitet die Erkrankung betroffene Patient:innen ihr Leben lang.

Die Zielpopulation ergibt sich aus der Fachinformation von Luspatercept (Reblozyl®) gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet: „Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1).“ Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet der nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (NTDT).

Gemäß Anwendungsgebiet besteht die Zielpopulation von Luspatercept somit grundsätzlich aus erwachsenen Patient:innen, die an einer Anämie aufgrund einer Beta-Thalassämie leiden.

Die Patient:innen in der für das vorliegende Dossier relevanten Zielpopulation, d. h. NTDT-Patient:innen, sind des Weiteren nicht auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen, sondern benötigen EK-Transfusionen unregelmäßig oder in besonderen Lebensphasen oder klinischen Situationen. Hierunter fallen insbesondere Patient:innen mit moderater *Beta-Thalassaemia intermedia*.

*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*



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Das primäre Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet von Luspatercept in der Beta-Thalassämie ist die Verminderung der Anämie-assoziierten Morbidität, die Verbesserung der Langzeitkontrolle der Erkrankung und der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität und der Autonomie der Patient:innen.

Derzeit gibt es nur wenige Therapieoptionen für die Behandlung von Patient:innen mit Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist. Für Patient:innen im Anwendungsgebiet von Luspatercept stehen lediglich supportive Therapien, d. h. die unregelmäßige Transfusionstherapie mit EK, ggf. in Kombination mit oder eine alleinige Therapie mit Eisenchelatoren, zur Verfügung. Die unregelmäßige Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit Eisenchelatoren ermöglicht einerseits eine Linderung akuter Symptome, birgt aber andererseits das Risiko teils schwerwiegender Folgekomplikationen, wie der Eisenüberladung und/oder Alloimmunität. Insbesondere NTDT-Patient:innen, die selten EK erhalten, stehen unter einem erhöhten Risiko einer Alloimmunisierung. Darüber hinaus vermag die unregelmäßige Transfusion mit EK keine stabile Linderung der Anämie oder dauerhafte Reduktion der Anämie-assoziierten Symptome (z. B. Fatigue) zu erreichen. Aufgrund dieser Limitationen stellt die Transfusionstherapie nur eine unzureichende therapeutische Maßnahme für Patient:innen mit NTDT dar. Eine Eiseneliminationstherapie (= Chelattherapie) kann je nach eingesetztem Medikament die Patient:innen aufgrund der notwendigen Adhärenz bereits in ihrer Durchführung erheblich belasten und ist weiterhin mit dem Risiko von Nebenwirkungen der Chelatbildner assoziiert, die ihrerseits zusätzliche Verlaufsuntersuchungen zu deren Detektion oder Ausschluss erfordern.

Ohne effektive Behandlung schreitet die Erkrankung mit zunehmendem Alter voran. Hierdurch steigt das Risiko für das Auftreten und die Anzahl von Folgekomplikationen (z. B. überschießende Hämatopoese mit Knochenmarkraumerweiterung bzw. Organomegalien, Pseudotumoren durch extramedulläre Blutbildung, Gallensteine, Osteoporose, Beinulzera, peripherer Hämolyse, Hyperkoagulabilität (mit dem Folgerisiko thrombotischer Ereignisse) und pulmonaler Hypertension sowie Eisenüberladung. Das Fortschreiten hin zu einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (TDT) ist ebenfalls möglich. Damit steigt unvermeidbar das Risiko einer erhöhten Krankheitslast für die Patient:innen. Die genannten Folgekomplikationen treten bei NTDT-Patient:innen häufiger und mitunter schwerwiegender auf, da diese im Gegensatz zu den TDT-Patient:innen keine kontinuierliche Transfusionstherapie zur Unterdrückung der eigenen ineffektiven Erythropoese erhalten. Unbehandelte NTDT-Patient:innen, die solche typischen Komplikationen entwickeln, haben eine schlechtere Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens als NTDT-Patient:innen, die im Verlauf ihrer Erkrankung einer regelmäßigen Transfusionstherapie zugeführt wurden. Für eine medikamentöse Therapie der NTDT ist es daher wichtig, die Behandlung möglichst vor dem Auftreten, auf jeden Fall aber vor dem Voranschreiten etwaiger beginnender Folgekomplikationen zu beginnen.

Weiterhin zeigt sich bei Patient:innen mit Beta-Thalassämie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine geringere Lebensqualität. Die chronische Anämie geht nicht nur mit einem

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erhöhten Risiko für Folgekomplikationen einher, sondern beeinflusst auch die Lebensqualität der Patient:innen negativ. NTDT-Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet können die Belastungsintoleranzen der chronischen Anämie dauerhaft spüren. Insbesondere Müdigkeit und Fatigue können zu einer Einschränkung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit führen und eine normale Teilhabe an sozialen Aktivitäten oder bestimmten Berufen verhindern. Die Kraft zur Durchführung ganz alltäglicher Aufgaben fehlt, sodass Patient:innen mitunter häufig auf die Unterstützung von Familienangehörigen oder Pfleger:innen angewiesen sind. Zudem kann das fehlende Verständnis in der Gesellschaft, wie beeinträchtigend eine Anämie für betroffene Patient:innen ist, eine weitere Belastung darstellen.

Insgesamt besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet von Luspatercept – der NTDT – ein großer, ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einem Arzneimittel, das eine verbesserte Bereitstellung funktionsfähiger, körpereigener Erythrozyten bewirkt und dadurch die zugrundeliegende Pathophysiologie der NTDT (inkl. ineffizienter Erythropoese, Anämie und Folgekomplikationen) adressiert, um langfristig die Lebensqualität der Patient:innen zu erhöhen, Folgekomplikationen der Erkrankung frühzeitig vorzubeugen und eine langfristige Transfusionsfreiheit zu erlangen bzw. zu erhalten.

Luspatercept deckt den therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet, indem es gezielt den Erythrozyten-Reifungs-Defekt adressiert und damit die Anämie, das Kernsymptom der Beta-Thalassämie, lindert. Durch die Verstärkung der gesunden Erythropoese kann eine anhaltende Linderung der Anämie erreicht werden, die sich in einer Reduktion der körperlichen Symptomatik, in einer langfristigen Transfusionsfreiheit und Verbesserung der Lebensqualität widerspiegelt. Gleichzeitig weist Luspatercept ein Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf, das zu keiner Einschränkung der Behandlung führt.

Durch die Stimulation der Ausdifferenzierung von Erythrozyten wird die körpereigene, kontinuierliche Bildung von Erythrozyten und damit auch von Hämoglobin ermöglicht. Im Gegensatz zur Transfusionstherapie, welche durch schwankende Hb-Spiegel gekennzeichnet ist, führt die Behandlung mit Luspatercept zu einer anhaltenden Verbesserung der Erythropoese und damit zur Steigerung und langfristigen Stabilisierung des Hb-Spiegels. Dies entspricht einerseits einer Verbesserung der Grunderkrankung und hat andererseits zur Folge, dass EK-Transfusionen eingespart und wiederkehrende Anämie-Symptome vermieden werden können. Für die Patient:innen bedeutet dies eine spürbar bessere Kontrolle der Erkrankung und eine deutliche Reduktion des Risikos für klinische Folgekomplikationen und Nebenwirkungen.

Luspatercept erreicht damit alle wichtigen Therapieziele im Anwendungsgebiet der NTDT:

- eine **klinisch relevante Besserung der Erythropoese**: Erhöhung des Hb-Wertes um  $\geq 1,0$  g/dl über mindestens 48 Wochen bei 69,8 % der Patient:innen gegenüber 0 % der Patient:innen im Placebo-Arm
- die damit einhergehende **Linderung der Anämie-Symptomatik**: mehr als 6-mal höhere Chance auf eine große Verbesserung der Thalassämie-bedingten Symptomatik (PGI-C)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- eine **langfristige Transfusionsfreiheit**: Reduktion des Risikos für eine Transfusion um 77 %
- die **Vermeidung der durch ineffektive Erythropoese und der daraus resultierenden chronischen Anämie und Eisenüberladung bedingte Morbidität** sowie
- der **Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität und Autonomie** der Patient:innen: mehr als doppelt so hohe Chance auf eine Verbesserung des körperlichen Wohlbefindens sowie der Fatigue-spezifischen Lebensqualität und ein 41 % geringeres Risiko für eine Verschlechterung des psychischen Wohlbefindens

Zudem führten aktuelle Leitlinien die Behandlung von NTDT-Patient:innen mit Luspatercept als perspektivisch einsetzbare Option bereits vor der Zulassung von Reblozyl® im neuen Anwendungsgebiet der nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie auf. Dies unterstreicht den hohen therapeutischen Bedarf für ein Arzneimittel in der vorliegenden Indikation und den erwarteten großen Nutzen und Zusatznutzen den Luspatercept für die Behandlung von Patient:innen mit Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, haben wird.

*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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	474 – 558
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
C	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Beträchtlich	474 – 558
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	1. Therapiejahr: 47.972,85 € – 85.555,63 € Folgetherapiejahre: 44.479,62 € – 85.555,63 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
C	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Bedarfsgerechte Transfusions-therapie mit Erythrozytenkonzentraten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Patientenindividuell
C	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche: 77.911,24 € – 107.078,88 € Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche: 103.722,42 € – 134.859,47 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## 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<sup>®</sup> sollte durch einen Arzt / eine Ärztin mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Erkrankungen eingeleitet werden.

### **Dosierung**

Vor jeder Reblozyl<sup>®</sup>-Anwendung muss der Hämoglobinspiegel (Hb-Spiegel) der Patient:innen bestimmt werden. Wenn vor der Dosisgabe eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat (EK) erfolgt, ist der Hb-Spiegel vor der Transfusion als Grundlage für die Dosierung heranzuziehen.

Die empfohlene Anfangsdosis von Reblozyl<sup>®</sup> ist 1,0 mg/kg, verabreicht einmal alle 3 Wochen.

Bei Patient:innen, die nach  $\geq 2$  aufeinanderfolgenden Dosen (6 Wochen) der gleichen Dosisstufe (ohne Transfusionen, d. h. mindestens 3 Wochen nach der letzten Transfusion) kein Ansprechen erreichen oder das Ansprechen nicht aufrechterhalten können, wobei Ansprechen als ein Anstieg des Vordosis-Hb-Spiegels um  $\geq 1$  g/dl gegenüber dem Ausgangswert definiert ist, ist die Dosis um eine Dosisstufe zu erhöhen (siehe Fachinformation für Luspatercept (Reblozyl<sup>®</sup>) oder Modul 3 C). Die Dosis darf nicht über die maximale Dosis von 1,25 mg/kg alle 3 Wochen hinaus erhöht werden.

### *Dosisreduktion und Dosisverzögerung*

Im Falle eines Hb-Anstiegs  $> 2$  g/dl im Vergleich zum Vordosis-Hb-Wert innerhalb von 3 Wochen ohne Transfusion ist die Reblozyl<sup>®</sup>-Dosis um eine Dosisstufe zu reduzieren.

Ist der Hb-Wert ohne Transfusion für mindestens 3 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-Werts im Vergleich zum Vordosis-Hb-Wert ( $> 2$  g/dl innerhalb von 3 Wochen ohne Transfusion), ist nach der Dosisverzögerung eine Dosisreduktion um eine Stufe zu erwägen (siehe Fachinformation für Luspatercept (Reblozyl<sup>®</sup>) oder Modul 3 C). Die Dosis darf nicht unter 0,6 mg/kg gesenkt werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Dosisänderung aufgrund von Nebenwirkungen*

Anweisungen für Behandlungsunterbrechungen oder Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Luspatercept-Behandlung sind in der nachfolgenden Tabelle 1-13 aufgeführt.

Tabelle 1-13: Anweisungen für Dosisänderungen

<b>Behandlungsbedingte Nebenwirkungen*</b>	<b>Anweisungen für diese Dosis</b>
Nebenwirkungen Grad 2 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation), einschließlich Hypertonie Grad 2 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung unterbrechen</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis nach Besserung der Nebenwirkung oder Rückbildung zum Ausgangsniveau</li> </ul>
Hypertonie Grad $\geq 3$ (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung unterbrechen</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit einer reduzierten Dosis gemäß der Anleitung zur Dosisreduktion, sobald der Blutdruck eingestellt ist</li> </ul>
Andere persistierende Nebenwirkungen Grad $\geq 3$ (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung unterbrechen</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis oder einer reduzierten Dosis gemäß der Anleitung zur Dosisreduktion nach Besserung der Nebenwirkung oder Rückbildung zum Ausgangsniveau</li> </ul>
Herde extramedullärer Hämatopoese (EMH), die schwerwiegende Komplikationen verursachen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung abbrechen</li> </ul>

\* Grad 1: leicht; Grad 2: mittelschwer; Grad 3: schwer und Grad 4: lebensbedrohlich.

*Versäumte Dosen*

Falls eine geplante Anwendung der Behandlung versäumt oder verzögert wurde, erhält der oder die Patient:in so bald wie möglich Reblozyl<sup>®</sup> und die Dosisgabe wird wie verordnet fortgesetzt mit mindestens 3 Wochen Abstand zwischen den Dosen.

*Patient:innen mit Verlust des Ansprechens*

Wenn Patient:innen nicht mehr auf Reblozyl<sup>®</sup> 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 (siehe Fachinformation für Luspatercept (Reblozyl<sup>®</sup>) oder Modul 3 C).

*Behandlungsabbruch*

Die Behandlung mit Reblozyl<sup>®</sup> ist abzubrechen, wenn Patient:innen nach 9 Wochen Behandlung (3 Dosen) mit der höchsten Dosis keinen Anstieg des Hb-Werts gegenüber dem Ausgangswert verzeichnen, ohne dass Transfusionen gegeben wurden, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen) oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Gegenanzeigen***

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft
- Patient:innen, die eine Behandlung zur Kontrolle des Wachstums von Herden extramedullärer Hämatopoese benötigen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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

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

***Thromboembolische Ereignisse***

Bei Patient:innen mit Beta-Thalassämie wurden thromboembolische Ereignisse (TEE) bei 3,6 % (8/223) der mit Luspatercept behandelten transfusionsabhängigen Patient:innen in der doppelblinden Phase der pivotalen Studie und bei 0,7 % (1/134) der nicht-transfusionsabhängigen Patient:innen in der offenen Phase der pivotalen Studie berichtet. Berichtete TEE umfassten tiefe Venenthrombose (TVT), Pfortaderthrombose, Lungenembolien, ischämischen Schlaganfall und oberflächliche Thrombophlebitis (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Alle Patient:innen mit TEE waren splenektomiert und wiesen mindestens einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung von TEE auf (z. B. Vorgeschichte von Thrombozytose oder gleichzeitige Anwendung einer Hormonersatztherapie). Das Auftreten von TEE korrelierte nicht mit erhöhten Hb-Spiegeln. Der mögliche Nutzen der Behandlung mit Luspatercept sollte gegen das potenzielle Risiko von TEE bei Beta-Thalassämie-Patient:innen mit Splenektomie und mit anderen Risikofaktoren für die Entwicklung von TEE abgewogen werden. Eine Thromboseprophylaxe gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien sollte bei Patient:innen mit Beta-Thalassämie mit höherem Risiko in Betracht gezogen werden.

***Herde extramedullärer Hämatopoese***

Bei Patient:innen mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie wurden bei 6,3 % (6/96) der in der pivotalen Studie mit Luspatercept behandelten Patient:innen EMH-Herde festgestellt. Eine Rückenmarkskompression aufgrund von EMH-Herden trat bei 1,0 % (1/96) der mit Luspatercept behandelten Patient:innen auf. Im offenen Teil der Studie wurden bei 2 weiteren Patient:innen EMH-Herde festgestellt, somit bei insgesamt 8/134 (6,0 %) der Patient:innen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patient:innen mit EMH-Herden kann es während der Behandlung zu einer Verschlimmerung dieser Herde und zu Komplikationen kommen. Die Anzeichen und Symptome können je nach anatomischer Lokalisation variieren. Die Patient:innen sollten zu Beginn und während der Behandlung auf Symptome und Anzeichen von EMH-Herden oder auf durch EMH-Herde bedingte Komplikationen überwacht

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

und entsprechend den klinischen Leitlinien behandelt werden. Bei schwerwiegenden Komplikationen durch EMH-Herde muss die Behandlung mit Luspatercept abgebrochen werden.

*Erhöhter Blutdruck*

In kontrollierten klinischen Studien bei Beta-Thalassämie verzeichneten Patient:innen, die Luspatercept erhielten, einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks von 5 mm Hg gegenüber dem Ausgangswert. Bei Patient:innen mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, die mit Luspatercept behandelt wurden, wurde in den ersten 12 Monaten der Behandlung eine erhöhte Inzidenz von Hypertonie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Behandlung darf nur begonnen werden, wenn der Blutdruck adäquat eingestellt ist. Der Blutdruck sollte vor jeder Luspatercept-Anwendung überwacht werden. Eine Anpassung oder Verzögerung der Luspatercept-Dosis kann erforderlich sein und die Patient:innen sollten gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien für Hypertonie behandelt werden (siehe Tabelle 1-13). Der potenzielle Nutzen einer Behandlung mit Reblozyl® muss bei anhaltender Hypertonie oder bei Verschlimmerung einer bereits bestehenden Hypertonie neu bewertet werden.

*Traumatische Frakturen*

Bei Patient:innen mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie wurden bei 8,3% (8/96) der mit Luspatercept behandelten Patient:innen traumatische Frakturen beobachtet. Die Patient:innen müssen über das Risiko traumatischer Frakturen aufgeklärt werden.

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

Gemäß Risikomanagementplan wurden bzgl. der Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit (Sicherheitsbedenken) zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung durchgeführt:

- Patientenkarte für Patientinnen, die mit Reblozyl® (Luspatercept) behandelt werden
- Checkliste für die Behandlung mit Reblozyl® (Luspatercept)

Die behördlich genehmigten Schulungsmaterialien sowie die Fach- und Gebrauchsinformation stehen auf einer von BMS erstellten Internetseite (<https://www.bms.com/de/our-medicines.html#reblozyl>) zum Herunterladen oder zur Bestellung zur Verfügung.