

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Luspatercept (Reblozyl®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 11.05.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	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	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-13: Erhöhung auf die nächste Dosisstufe bei MDS	33
Tabelle 1-14: Dosisreduktionen für Luspatercept bei MDS	33
Tabelle 1-15: Anweisungen für Dosisänderungen	34

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	Akute myeloische Leukämie
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BÄK	Bundesärztekammer
BMS	Bristol-Myers Squibb
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMH	Herde extramedullärer Hämatopoese
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module</i>
EPO	Erythropoetin
ERA	Erythrozyten-Reifungs-Aktivator
ESA	Erythropoese-stimulierende Agenzien (<i>Erythropoiesis-Stimulating Agents</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immun-defizienz-Virus
HRQoL	<i>Health-Related Quality of Life</i> (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IPSS-R	<i>International Prognostic Scoring System-revised</i>
IWG	<i>International Working Group</i>
KI	Konfidenzintervall
MDS	Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien)
mHI-E	<i>Modified Hematologic Improvement-Erythroid</i>
MWD	Mittelwertdifferenz
N.A.	Nicht angegeben, nicht erreicht oder nicht berechnet
PT	<i>Preferred Term</i> (Bevorzugter Begriff)
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SOC	<i>System Organ Class (Systemorganklasse)</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
WHO	<i>World Health Organization</i>
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Anschrift:	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

Wirkstoff:	Luspatercept
Handelsname:	Reblozyl
ATC-Code:	B03XA06
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42460
Pharmazentralnummer (PZN)	16166990, 16167009
ICD-10-GM-Code	D46.1
Alpha-ID	I1752

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).	25.06.2020	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1). ^a	25.06.2020
Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1). ^b	27.02.2023
<p>a: Das Anwendungsgebiet mit Zulassung am 25.06.2020 bezieht sich ausschließlich auf die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.</p> <p>b: Das Anwendungsgebiet mit Zulassung am 27.02.2023 bezieht sich ausschließlich auf die Behandlung von Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung
<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 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 (EPO)-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind. Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 10.03.2023 stattgefunden (Beratungsanforderung 2022-B-338).

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“

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie MEDALIST, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept im Vergleich zu Placebo, jeweils ergänzt durch eine bestmöglich unterstützende Therapie (*Best Supportive Care* [BSC]), bei erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, untersucht wurde.

Die Patient:innen mussten entsprechend den Einschlusskriterien unter MDS mit Ringsideroblasten entsprechend der WHO-Klassifikation 2016 und sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß *International Prognostic Scoring System-revised* (IPSS-R) leiden. Darüber hinaus mussten Patient:innen auf eine Vortherapie mit Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA) bereits versagt haben oder für diese nicht geeignet sein und eine regelmäßige Transfusionsbedürftigkeit (entsprechend ≥ 2 EK-Einheiten pro 8 Wochen in den 16 Wochen vor Randomisierung) aufweisen.

Insgesamt wurden 229 Patient:innen in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme Luspatercept + BSC (N = 153) – im Folgenden als „Luspatercept“ bezeichnet – und Placebo + BSC (N = 76) – im Folgenden als „Placebo“ bezeichnet – randomisiert.

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 MEDALIST Endpunkt	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC ⁽¹⁾		Ausmaß des Zusatz- nutzens
	Effektschätzer [95-%-KI]	p-Wert	
Mortalität			
Todesfälle (Woche 1–24)	RR = 1,52 [0,32; 7,23]	↔ 0,597	Nicht belegt
Morbidität			
Transfusionsfreiheit Transfusionsfreiheit über ≥ 24 Wochen (Woche 1–24)	RR = 9,84 [1,36; 71,31]	↑ 0,024	Beträchtlicher Zusatznutzen
Regulation der Erythropoese (ergänzend dargestellt) Änderung der Hb-Werte (g/dl) bis Woche 24	MWD = 0,53 [0,34; 0,72]	↑ < 0,001	
Erreichen eines mHI-E (Woche 1–24)	RR = 4,44 [2,38; 8,30]	↑ < 0,001	
Kontrolle der Eisenüberladung (ergänzend dargestellt) Änderung des sFerritin-Spiegels (µg/l) bis Woche 24	MWD = -179,94 [-315,89; -44,00]	↑ 0,010	
Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30⁽²⁾ Bewertungsrelevante Verbesserung zu Woche 25⁽³⁾			Nicht belegt
Fatigue	RR = 0,59 [0,33; 1,04]	↔ 0,070	
Übelkeit und Erbrechen	RR = 1,71 [0,67; 4,38]	↔ 0,263	
Schmerz	RR = 0,86 [0,49; 1,50]	↔ 0,591	
Dyspnoe	RR = 0,77 [0,45; 1,31]	↔ 0,335	
Schlaflosigkeit	RR = 0,77 [0,47; 1,25]	↔ 0,290	
Appetitminderung	RR = 1,21 [0,59; 2,46]	↔ 0,602	
Obstipation	RR = 1,16 [0,67; 2,01]	↔ 0,601	
Durchfall	RR = 0,84 [0,33; 2,15]	↔ 0,718	
Finanzielle Schwierigkeiten	RR = 0,70 [0,32; 1,54]	↔ 0,380	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie MEDALIST Endpunkt	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC ⁽¹⁾		Ausmaß des Zusatz- nutzens	
	Effektschätzer [95-%-KI]	p-Wert		
Bewertungsrelevante Verschlechterung zu Woche 25⁽³⁾				
Fatigue	RR = 1,47 [0,74; 2,90]	↔ 0,271		
Übelkeit und Erbrechen	RR = 1,19 [0,51; 2,74]	↔ 0,690		
Schmerz	RR = 0,99 [0,56; 1,73]	↔ 0,962		
Dyspnoe	RR = 1,56 [0,81; 3,01]	↔ 0,186		
Schlaflosigkeit	RR = 0,53 [0,30; 0,93]	↑ 0,028		
Appetitminderung	RR = 1,06 [0,53; 2,14]	↔ 0,860		
Obstipation	RR = 1,42 [0,54; 3,76]	↔ 0,477		
Durchfall	RR = 1,59 [0,57; 4,40]	↔ 0,376		
Finanzielle Schwierigkeiten	RR = 0,83 [0,30; 2,28]	↔ 0,719		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität⁽²⁾				
Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30				
Bewertungsrelevante Verbesserung zu Woche 25⁽³⁾				
Körperliche Funktion	RR = 0,66 [0,34; 1,30]	↔ 0,231	Nicht belegt	
Rollenfunktion	RR = 0,82 [0,50; 1,34]	↔ 0,425		
Emotionale Funktion	RR = 0,81 [0,41; 1,59]	↔ 0,542		
Kognitive Funktion	RR = 1,01 [0,58; 1,76]	↔ 0,968		
Soziale Funktion	RR = 0,76 [0,45; 1,30]	↔ 0,322		
Globaler Gesundheitsstatus	RR = 1,24 [0,69; 2,25]	↔ 0,476		
Bewertungsrelevante Verschlechterung zu Woche 25⁽³⁾				
Körperliche Funktion	RR = 3,42 [1,08; 10,83]	↓ 0,037		
Rollenfunktion	RR = 0,90 [0,58; 1,41]	↔ 0,652		
Emotionale Funktion	RR = 0,99 [0,57; 1,72]	↔ 0,973		
Kognitive Funktion	RR = 0,83 [0,50; 1,36]	↔ 0,458		
Soziale Funktion	RR = 1,10 [0,68; 1,79]	↔ 0,687		
Globaler Gesundheitsstatus	RR = 1,47 [0,80; 2,67]	↔ 0,213		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie MEDALIST Endpunkt	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC ⁽¹⁾		Ausmaß des Zusatz- nutzens
	Effektschätzer [95-%-KI]	p-Wert	
Sicherheit⁽⁴⁾			
UE-Hauptkategorien (Woche 1–24)			Nicht belegt
Schwerwiegende UE (SUE)	RR = 1,25 [0,75; 2,08]	↔ 0,395	
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	RR = 1,01 [0,70; 1,45]	↔ 0,978	
Zum Therapieabbruch führende UE	RR = 1,54 [0,50; 4,79]	↔ 0,454	
UE von besonderem Interesse (Woche 1–24)			
Prämaligne Erkrankungen	RR = 0,17 [0,02; 1,80]	↔ 0,140	
Malignitäten	RR = 2,15 [0,25; 18,12]	↔ 0,483	
Progression in ein Hochrisiko-MDS	RR = 0,25 [0,01; 4,65] ⁽⁵⁾	↔ 0,352 ⁽⁵⁾	
Progression in eine AML	RR = 1,12 [0,11; 11,29]	↔ 0,924	
<p>Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020.</p> <p>↑ Signifikanter Effekt zugunsten von Luspatercept; ↔ Kein signifikanter Effekt ↓ Signifikanter Effekt zuungunsten von Luspatercept</p> <p>⁽¹⁾ BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.</p> <p>⁽²⁾ Symptomatik und Lebensqualität wurden auf Basis der HRQoL-Population analysiert, welche alle Studienteilnehmer:innen umfasst, die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt im Studienverlauf eine Erhebung aufwiesen.</p> <p>⁽³⁾ Eine bewertungsrelevante Verbesserung/Verschlechterung entspricht einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite</p> <p>⁽⁴⁾ Die Sicherheitsendpunkte wurden auf Basis der Safety-Population analysiert, welche alle randomisierten Studienteilnehmer:innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Studienteilnehmer:innen wurden dem Behandlungsarm zugeordnet, deren Behandlung sie auch tatsächlich erhalten haben.</p> <p>⁽⁵⁾ RR aufgrund von Nullzellen nicht berechenbar. Der Schätzer wurde behelfsweise mit einer Behandlungsarm-spezifischen Nullzellkorrektur ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren bestimmt.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; BSC: <i>Best Supportive Care</i>; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; EK: Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module</i>; Hb: Hämoglobin; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); mHI-E: <i>Modified Hematologic Improvement-Erythroid</i>; MWD: Mittelwertdifferenz; HRQoL: <i>Health-Related Quality of Life</i> (gesundheitsbezogene Lebens-qualität); KI: Konfidenzintervall; N.A.: nicht angegeben, nicht erreicht oder nicht berechnet; RR: Relatives Risiko; sFerritin: Serum-Ferritin; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Bezogen auf die einzelnen Endpunktkategorien ist das Ausmaß des Zusatznutzens für Luspatercept zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, maßgeblich wie folgt begründet:

Mortalität

Bei der Mortalität ergab sich weder im Zeitraum bis Woche 24 noch unter Berücksichtigung der gesamten Beobachtungsdauer bis Studienende ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Endpunktkategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) somit nicht belegt.

Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität wurde der Zusatznutzen anhand der patientenrelevanten Endpunkte *Transfusionsfreiheit* und *Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30* bewertet. Klinisch relevante Parameter der Anämie (mHI-E und Hb-Werte) und der Eisenüberladung (sFerritin), die im vorliegenden Anwendungsgebiet einen besonderen Stellenwert haben, werden ebenfalls ergänzend berichtet.

Erreichen einer Transfusionsfreiheit und Linderung der Anämie

Der Anteil der Patient:innen, die über die gesamte primäre Behandlungsphase von 24 Wochen eine vollständige Transfusionsfreiheit erreichten, war unter Luspatercept statistisch signifikant höher als unter Placebo (RR [95%-KI]: 9,84 [1,36; 71,31], $p = 0,024$). In diesem Zeitraum benötigten 13,1 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 1,3 % der Patient:innen im Placebo-Arm keine Transfusionen. Weitere Zusatzanalysen zeigten, dass auch Patient:innen, die in diesem Zeitraum keine vollständige Transfusionsfreiheit erreichten, unter Luspatercept dennoch häufiger von einer Transfusionsfreiheit, die zumindest 8, 12 und 16 Wochen andauerte, profitierten. Darüber hinaus zeigte sich unter Berücksichtigung des weiteren Behandlungsverlaufs nach Woche 24 in Bezug auf eine längerfristige Vermeidung von Transfusionen über mindestens 48 Wochen ebenfalls eine signifikante Verbesserung unter Luspatercept gegenüber Placebo (20,3 % vs. 2,6 %). Somit benötigte gut ein Fünftel der Patient:innen während der Behandlung mit Luspatercept für einen Mindestzeitraum von einem knappen Jahr gar keine Transfusionen.

Diese signifikanten Vorteile gingen unter Luspatercept mit einer Erhöhung und anhaltenden Stabilisierung der Hb-Werte einher. Im Mittel ergab sich über die Behandlungsphase bis Woche 24 im Luspatercept-Arm ein Anstieg der Hb-Werte um 1,19 g/dl, während es im Placebo-Arm lediglich ein Anstieg um 0,66 g/dl war (mittlere Differenz [95%-KI]: 0,53 [0,34; 0,72]; $p < 0,001$). Der Anstieg des mittleren Hb-Werts konnte bereits innerhalb des ersten Behandlungszyklus mit Luspatercept verzeichnet werden und blieb über die gesamte Studiendauer stabil bestehen.

Bestätigt werden die Ergebnisse zusätzlich durch einen signifikanten Vorteil beim mHI-E (RR [95%-KI]: 4,44 [2,38; 8,30]; $p < 0,001$). Dieser Endpunkt basiert auf den vom IWG definierten Kriterien zum erythroiden Ansprechen (*Hematologic Improvement – Erythroid*), welche zur Bewertung des Therapieansprechens in klinischen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet einen besonderen Stellenwert aufweisen, da sie sowohl relevante Reduktionen der Transfusionslast als auch Verbesserungen der Hb-Werte einbeziehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Vermeidung von Transfusionen und die gleichzeitige Verbesserung der Erythropoese, welche sich in stabil erhöhten Hb-Werten widerspiegelt, stellen eine beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar, die mit wichtigen klinisch relevanten und für die Patient:innen bedeutenden sowie spürbaren Verbesserungen ihres Zustands einhergehen kann:

- Erstens bedeutet jede Vermeidung von Transfusionen für die Patient:innen nicht nur eine Reduktion des Risikos von teils schwerwiegenden transfusionsbedingten Nebenwirkungen, sondern führt gleichzeitig auch zu einer Verminderung von Belastungen und potenziellen Folgekomplikationen der transfusionsbedingten Eisenaufnahme (Vermeidung einer sekundären Häm siderose). Das Erreichen einer Transfusionsfreiheit kann somit als potenziell relevanter Faktor für die langfristige Prognose der Patient:innen betrachtet werden.
- Zweitens ermöglicht die Steigerung und Stabilisierung der Hb-Werte (Verbesserung der Erythropoese) nicht nur das Erreichen einer Transfusionsfreiheit und/oder eine Reduktion der Transfusionslast, sondern kann des Weiteren auch eine Linderung der Anämie-assoziierten Symptomatik bewirken, wodurch der Allgemeinzustand der oftmals älteren, komorbiden MDS-Patient:innen verbessert werden kann.
- Drittens gehen die Vermeidung von Transfusionen und die verbesserte Kontrolle der Anämie für MDS-Patient:innen auch mit einer psychosozialen Entlastung sowie einem spürbaren Zeitgewinn einher: Die Patient:innen können ihren Alltag wieder selbstbestimmter und flexibler gestalten, indem sie seltener auf die Hilfe anderer Personen angewiesen sind, wodurch ihre Lebensqualität und Autonomie aufrechterhalten wird.

Die Vermeidung von Transfusionen, insbesondere das Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit (≥ 24 Wochen), stellt im vorliegenden Indikationsgebiet ein wichtiges, patientenrelevantes Therapieziel dar. Signifikante Effekte bei diesem Endpunkt sind deshalb geeignet und hinreichend, um im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen zu begründen.

Die Relevanz einer nachhaltigen Vermeidung von Transfusionen für häufig transfundierte Patient:innen wurde durch den G-BA in vorangegangenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung in Bezug auf Situationen bestätigt, in denen gleichzeitig mit dem Verzicht auf Transfusionen eine Kontrolle der Anämie und von Anämie-bedingten Symptomen erreicht werden kann.

Neben den patientenrelevanten Vorteilen, die sich durch die Vermeidung von Transfusionen ergeben, ist außerdem ein restriktiver Einsatz von Blutprodukten entsprechend den Empfehlungen der Bundesärztekammer (BÄK) gefordert. Sowohl in deren Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten als auch in der Richtlinie Hämotherapie wird die besondere Relevanz der Vermeidung und Reduzierung von EK-Transfusionen betont.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vor jeder Substitutionsbehandlung mit Blutprodukten sollte die Möglichkeit anderer Maßnahmen zur Behebung chronischer oder akuter Mangelzustände geprüft und solche gegebenenfalls bevorzugt eingesetzt werden.

Zusammenfassend ermöglicht die Therapie mit Luspatercept das Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit bei gleichzeitig stabiler Erhöhung der Hb-Werte, wodurch sich klinisch relevante und für die Patient:innen spürbare Verbesserungen ihres Zustands ergeben.

Kontrolle der Eisenüberladung (ergänzend dargestellt)

Unter Luspatercept zeigte sich in der primären Behandlungsphase bis einschließlich Woche 24 in Bezug auf die Änderung des sFerritin-Spiegels ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo (mittlere Differenz [95%-KI]: -179,94 µg/l [-315,89; -44,00]; p = 0,010). In Bezug auf den Bedarf an Eisenchelatoren ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Kontrolle der Eisenüberladung ist im vorliegenden Indikationsgebiet von großer klinischer Bedeutung für die Patient:innen. Die Ergebnisse zur Änderung des sFerritin-Spiegels weisen auf positive Auswirkungen der Therapie mit Luspatercept hin und veranschaulichen die Möglichkeit durch die Vermeidung von EK-Transfusionen unter Luspatercept, die transfusionsbedingte Eisenüberladung und das damit einhergehende Risiko Siderose-bedingter Morbidität und Mortalität zu reduzieren.

Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Bei der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 ergaben sich insgesamt keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung zu Woche 25 zeigte sich bei keiner der neun Symptomskalen ein signifikanter Unterschied zwischen Luspatercept und Placebo. In Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verschlechterung zu Woche 25 ergab sich lediglich bei der Symptomskala „Schlaflosigkeit“ ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, demzufolge der Anteil der Patient:innen mit einer Verschlechterung der Schlaflosigkeit zu Woche 25 unter Luspatercept geringer ausfiel als unter Placebo (RR [95%-KI]: 0,53 [0,30; 0,93], p = 0,028). Dieser Unterschied zeigte sich allerdings nicht in einer Sensitivitätsanalyse, bei der fehlende Werte imputiert wurden, weshalb er mit Unsicherheit behaftet bleibt.

Insgesamt wird auf Basis der Ergebnisse nicht von relevanten Unterschieden in der patientenberichteten Symptomatik ausgegangen.

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 durch stabil erhöhte Hb-Werte sowie positiven Auswirkungen auf die Verminderung einer Eisenüberladung.

Für die Endpunktkategorie **Morbidität** besteht daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Luspatercept gegenüber der zVT.

Lebensqualität

Bei der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 ergaben sich insgesamt keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung zu Woche 25 zeigte sich bei keiner der sechs Funktionsskalen ein signifikanter Unterschied zwischen Luspatercept und Placebo. In Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verschlechterung zu Woche 25 ergab sich lediglich bei der Funktionsskala „körperliche Funktion“ ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, demzufolge der Anteil der Patient:innen mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktion zu Woche 25 unter Placebo geringer ausfiel als unter Luspatercept (RR [95%-KI]: 3,42 [1,08; 10,83], $p = 0,037$). Dieser Unterschied zeigte sich allerdings nicht in einer Sensitivitätsanalyse, bei der fehlende Werte imputiert wurden, weshalb er mit Unsicherheit behaftet bleibt.

Insgesamt ergaben sich bei der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für die Endpunktkategorie Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zVT somit nicht belegt.

Sicherheit

In Bezug auf die Gesamtraten der UE zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Studienarmen – weder insgesamt, noch bei den SUE, den schweren UE oder den zum Therapieabbruch führenden UE.

Als präspezifizierte UE-Kategorien (UE von besonderem Interesse) wurden in der Studie MEDALIST prä-maligne Erkrankungen und Malignitäten (einschließlich Progression in ein Hochrisiko-MDS oder in eine AML) betrachtet. Auch bei diesen Ereignissen ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auf Ebene der SOC wurden darüber hinaus lediglich bei den „Gastrointestinalen Erkrankungen“ und den „Erkrankungen des Nervensystems“ Unterschiede zwischen den Studienarmen festgestellt (zuungunsten von Luspatercept), die jedoch ihrer Größenordnung entsprechend als geringfügig zu betrachten sind.

Signifikante Unterschiede auf Ebene einzelner PT oder hinsichtlich schwerer oder schwerwiegender Ereignisse liegen nicht vor.

Fazit Sicherheit

Insgesamt ergaben sich aus den betrachteten Auswertungen der Studie MEDALIST keine relevanten Unterschiede zwischen Luspatercept und Placebo. Somit ergibt sich in Bezug auf UE im Vergleich von Luspatercept zu Placebo ein ausgewogenes Bild, so dass ein annehmbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil vorliegt. Für die Endpunktkategorie Sicherheit ist ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zVT somit nicht belegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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 MDS sind seltene Erkrankungen des blutbildenden Systems im Knochenmark mit einer erheblichen Krankheitslast und Beeinträchtigung der Lebensqualität. Dabei spielen sowohl erkrankungsbedingte als auch therapiebedingte, d. h. transfusionsbedingte klinische und psychosoziale Komplikationen, eine große Rolle. Im Zentrum aller Komplikationen steht die Anämie infolge der ineffektiven Erythropoese aufgrund des vorliegenden Erythrozyten-Reifungs-Defekts.

Vor der Markteinführung von Luspatercept standen für MDS-Patient:innen, die für einen potentiell kurativen Therapieansatz nicht infrage kommen und bei denen eine EPO-Therapie versagt hat oder die dafür nicht geeignet sind, keine weiteren zugelassenen Behandlungsalternativen – mit Ausnahme der supportiven Transfusionstherapie mit EK, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren – zur Verfügung. Somit gab es für Patient:innen im Anwendungsgebiet der Niedrigrisiko-MDS einen großen therapeutischen Bedarf nach einem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Arzneimittel, das den Erythrozyten-Reifungs-Defekt adressiert, mit einer Erhöhung und Stabilisierung der Hb-Werte die Anämie lindert und so eine langfristige Transfusionsunabhängigkeit ermöglicht. MDS-Patient:innen leiden insgesamt unter einer hohen Krankheitslast infolge niedriger Hb-Werte, entsprechenden Anämie-assoziierten Symptomen und der dauerhaften sowie zeitintensiven Transfusionstherapie, die wiederum mit Nebenwirkungen und Folgekomplikationen einhergehen kann. Zudem verschlechtert sich infolge des progredienten Verlaufs der Erkrankung die Anämie und der Transfusionsbedarf steigt tendenziell an. Die regelmäßige Transfusionstherapie stellt eine immer größer werdende Belastung für die Betroffenen dar, die insbesondere auch aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters häufig bereits durch weitere Komorbiditäten eingeschränkt werden.

Neben dem therapeutischen Bedarf der Patient:innen besteht auch ein großer gesellschaftlicher Bedarf nach einem Arzneimittel, durch welches der Verbrauch von Transfusionen mit Blutprodukten reduziert werden kann. So fordert auch die BÄK in ihren Leitlinien einen restriktiven Einsatz bei Substitutionsbehandlungen mit Blutprodukten – alternative Therapien sollten, wenn möglich, bevorzugt eingesetzt werden.

Die Therapie mit Luspatercept, als erstem Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der **Erythrozyten-Reifungs-Aktivatoren** (ERA) und damit die erste aktive, medikamentöse Therapie zur Behandlung der Anämie bei Erwachsenen mit MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, adressiert gezielt den der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungs-Defekt und führt somit zu einer Steigerung und langfristigen Stabilisierung der Hb-Werte und Linderung der Anämie, wodurch insbesondere Transfusionen und potenzielle Folgekomplikationen vermieden werden können. Damit deckt Luspatercept den großen therapeutischen und gesellschaftlichen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Nutzen und Zusatznutzen von Luspatercept in der Behandlung von Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS spiegelt sich zudem in der Empfehlung aktueller Leitlinien im Anwendungsgebiet wider.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Luspatercept beruhen auf der doppelblinden, randomisiert kontrollierten Zulassungsstudie MEDALIST. Gemäß § 5 Absatz 6 des 5. Kapitels der VerFO entspricht die Studie MEDALIST als RCT der Evidenzstufe 1b. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde sowohl auf Ebene der Studie als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte als niedrig eingestuft. Insgesamt ist somit von einer hohen Aussagesicherheit der Evidenz auszugehen, sodass basierend auf den Ergebnissen Zusatznutzenaussagen auf Ebene eines **Hinweises** abgeleitet werden können.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens sind folgende Ergebnisse sowie Therapieeffekte von Luspatercept in der Behandlung von Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS relevant:

- Ein signifikanter Vorteil in Hinblick auf das Erreichen einer langfristigen **Transfusionsfreiheit**.

Dies bedeutet für die Patient:innen zum einen eine Reduktion von teils schwerwiegenden Transfusionsrisiken sowie von Belastungen und potenziellen Folgekomplikationen der transfusionsbedingten Eisenaufnahme (sekundäre Hämosiderose) und zum anderen eine psychosoziale Entlastung sowie einen spürbaren Zeitgewinn in Verbindung mit einer höheren Autonomie.

- Eine Verbesserung der Erythropoese, einhergehend mit einer **Steigerung und langfristigen Stabilisierung der Hb-Werte** sowie einer stabilen **Aufrechterhaltung der Lebensqualität** bei gleichzeitiger Vermeidung von Transfusionen.
- Ein annehmbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

In der Gesamtschau zeigt sich durch Luspatercept eine beträchtliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens, begründet in signifikanten und spürbaren Behandlungsunterschieden, die einer beträchtlichen Verbesserung der Morbidität der Patient:innen entsprechen. **Insgesamt** ergibt sich für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, auf Basis der Ergebnisse der Studie MEDALIST 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)

Der Begriff „myelodysplastische Syndrome“ (MDS)¹ umfasst eine Reihe von Erkrankungen des blutbildenden Systems im Knochenmark. MDS sind durch genetische Veränderungen erworbene, klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzellen, bei denen die Hämatopoese (Bildung von Blutzellen) gestört ist und in Folge zu wenig funktionstüchtige Blutzellen gebildet werden. Verbindende Elemente dieser Gruppe hämatologischer Erkrankungen sind Dysplasie(n) (Fehlbildungen der Blutzellen), periphere Zytopenie(n) (Mangel an reifen Blutzellen) und ein variables Risiko der Progression in eine akute myeloische Leukämie (AML).

Laut Fachinformation von Reblozyl® (Stand Februar 2023) lautet das Anwendungsgebiet von Luspatercept folgendermaßen: *„Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.“*

Demnach besteht die Zielpopulation von Luspatercept grundsätzlich aus erwachsenen Patient:innen, die an einer Anämie infolge einer Niedrigrisiko-MDS-Erkrankung leiden.

Das Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst Patient:innen, die folgende Charakteristika aufweisen:

¹ In der aktualisierten Klassifikation der WHO aus dem Jahr 2022 wurden myelodysplastische Syndrome zu myelodysplastischen Neoplasien umbenannt, um zu verdeutlichen, dass es sich bei MDS um Neoplasien handelt und um eine Harmonisierung mit der Terminologie der myeloproliferativen Neoplasien zu schaffen. Die gängige Abkürzung MDS wird beibehalten. Entsprechend wurde auch die Leitlinie der DGHO aktualisiert. Im vorliegenden Dossier wird analog zum genannten Anwendungsgebiet in der Fachinformation von Luspatercept die Bezeichnung „myelodysplastische Syndrome“ bzw. die Abkürzung MDS verwendet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Das primäre Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet von Luspatercept bei erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, ist die Linderung der Anämie-assoziierten Morbidität und der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität und der Autonomie der Patient:innen.

Vor der Zulassung von Luspatercept im Jahr 2020 standen für MDS-Patient:innen, die für einen potentiell kurativen Therapieansatz nicht infrage kommen und bei denen eine ESA-Therapie versagt hat oder die dafür nicht geeignet sind, keine weiteren zugelassenen Behandlungsalternativen – mit Ausnahme der supportiven Transfusionstherapie mit EK, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren, – zur Verfügung. Die Transfusionstherapie ist somit einerseits lebensnotwendig, birgt aber andererseits das Risiko teils schwerwiegender Folgekomplikationen, wie die Eisenüberladung, und vermag keine stabile Linderung der Anämie zu erreichen. Infolge des progressiven Charakters von MDS verschlechtert sich im Verlauf die Anämie und der Transfusionsbedarf steigt. Spontanremissionen, die die Notwendigkeit einer Transfusionstherapie aufheben würden, sind nicht bekannt. Aufgrund dieser Limitationen geht die Transfusionstherapie mit erheblichen physischen, psychosozialen und zeitlichen Belastungen für die MDS-Patient:innen einher und stellt eine unzureichende therapeutische Maßnahme dar.

Mit der Zulassung von Luspatercept im Jahr 2020 wird Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS eine Therapieoption geboten, die den vor der Verfügbarkeit von Luspatercept herrschenden hohen therapeutischen Bedarf zu decken vermag. Luspatercept ist in der Lage bei einem Großteil der transfusionsabhängigen Patient:innen eine signifikante Reduktion der Transfusionslast

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bis hin zur langfristigen Transfusionsfreiheit zu erzielen und so auch die mit den Transfusionen einhergehenden Belastungen und Komplikationen spürbar zu mindern. Derzeit gibt es – neben Luspatercept – kaum Therapieoptionen für die Behandlung der MDS-assoziierten Anämie. Insbesondere für Patient:innen im Anwendungsgebiet von Luspatercept stehen lediglich supportive Therapien, d. h. die Transfusionstherapie mit EK, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren, zur Verfügung.

Eine Transfusionstherapie mit EK ist zwar lebensnotwendig, kann jedoch den der Anämie zugrunde liegenden Erythrozyten-Reifungs-Defekt nicht korrigieren. Folglich wird der Mangel an funktionsfähigen Erythrozyten nur temporär kompensiert und eine dauerhafte Stabilisierung der Symptomatik ist nicht möglich (transienter Effekt). Die Verabreichung von EK-Transfusionen ist mit dem Risiko einer Reihe von akut und verzögert auftretenden Nebenwirkungen, wie allergischen Reaktionen (Ausschlag, anaphylaktischer Schock), oder der Ausbildung von Alloantikörpern, verbunden. Trotz intensiver Überwachung besteht zudem auch in Deutschland ein latentes Restrisiko für transfusionsbedingte virale (z. B. mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis B, C oder E) und bakterielle (z. B. mit *Staphylococcus aureus*) Infektionen. Eine weitere häufige Komplikation der EK-Transfusionstherapie ist die transfusionsbedingte, sekundäre Hämosiderose. Mit zunehmender Dauer der Transfusionstherapie ergeben sich Komplikationen durch die Zufuhr des in den EK enthaltenen Eisens, da der menschliche Körper die durch die Transfusionen aufgenommenen Mengen an Eisen nicht in ausreichendem Maße ausscheiden kann. Die zunehmende Eisenüberladung des Organismus führt schließlich zur toxischen Ablagerung von überschüssigem Eisen in verschiedenen Organen, insbesondere im Herz, in der Leber und in endokrinen Organen, und den damit verbundenen, teils schwerwiegenden Komplikationen (z. B. Kardiomyopathien, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus oder Leberschäden). Durch die chronische Transfusionsabhängigkeit ist davon auszugehen, dass das Risiko für Transfusionskomplikationen und -nebenwirkungen bei den oftmals älteren und komorbiden MDS-Patient:innen erhöht ist. Die Transfusionsabhängigkeit ist darüber hinaus ein unabhängiger negativer Prognosefaktor für das Gesamtüberleben, was den negativen Einfluss einer Transfusionstherapie weiter unterstreicht. Des Weiteren ist die Verabreichung von EK-Transfusionen häufig mit diversen psychosozialen Problemen und einem erheblichen Zeitaufwand verbunden, der die Teilnahme von MDS-Patient:innen an sozialen Aktivitäten, z. B. im Rahmen der Familie, stark einschränken kann. An Tagen, an denen EK transfundiert werden, sind MDS-Patient:innen aufgrund des hohen zeitlichen Aufwands, beginnend mit den Voruntersuchungen, der Bestellung des geeigneten EK bis hin zur eigentlichen Transfusion, hinsichtlich ihrer Teilnahme an täglichen Aktivitäten stark limitiert. Die Symptome der Anämie, die zeitliche Belastung der Therapie als auch die Einschränkungen in der Autonomie können sich negativ auf das Wohlbefinden der Patient:innen auswirken. Hinzu kommen MDS-assoziierte Ängste, Depressionen, Schlaf- und Konzentrationsstörungen, die eine psychosoziale und emotionale Belastung darstellen.

Dauerhafte Transfusionen mit EK führen dem Körper regelmäßig überschüssiges Eisen zu, welches mit Hilfe der Eisenchelatoren gebunden und wieder ausgeschleust werden muss. Wie auch bei der Gabe von EK-Transfusionen geht die Anwendung von Eisenchelatoren selbst mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dem Risiko von zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Nierenschäden (Deferoxamin, Deferasirox), Hepatopathien (Deferasirox), unangenehmen Hautreizungen (Deferoxamin) sowie Okulo- und Ototoxizität (Deferoxamin, Deferasirox) einher. Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen sind zudem häufig und können die Therapieadhärenz der Patient:innen vermindern. Trotz der derzeitigen Möglichkeiten gelingt es bei vielen Patient:innen nicht, die Komplikationen der Eisenüberladung vollständig zu vermeiden bzw. diese ausreichend zu kontrollieren. Vorteilhafter als die Verminderung der Folgen der sekundären Eisenüberladung durch die Eisenchelattherapie ist daher die Vermeidung der Transfusionen selbst, was sich auch in den etablierten und anerkannten Therapiezielen einer Transfusionsfreiheit bzw. Reduktion der Transfusionslast widerspiegelt.

Luspatercept ist der erste Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der Erythrozyten-Reifungs-Aktivatoren (ERA)², der eine aktive Behandlung des Erythrozyten-Reifungs-Defekts bei erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, ermöglicht.

Die Therapie mit Luspatercept wirkt gezielt gegen den der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungs-Defekt und lindert damit die Anämie, die Kernsymptomatik bei Niedrigrisiko-MDS. Durch die Verstärkung der gesunden Erythropoese kann eine anhaltende Linderung der Anämie erreicht werden, die sich in einer Transfusionsfreiheit bzw. klinisch relevanten Reduktion der Transfusionslast widerspiegelt. Für Patient:innen bedeutet dies eine spürbar bessere Kontrolle der Erkrankung, eine zeitliche Entlastung und eine deutliche Reduktion des Risikos von transfusionsbedingten Komplikationen und Nebenwirkungen. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Luspatercept ist gleichzeitig gut handhabbar und führt zu keiner Einschränkung in der Behandlung.

Luspatercept erreicht damit alle wichtigen Therapieziele im Anwendungsgebiet der Niedrigrisiko-MDS:

- eine **klinisch relevante Besserung der Erythropoese**: statistisch signifikante Erhöhung und Stabilisierung des Hb-Werts um im Mittel 1,19 g/dl im Luspatercept-Arm, während die Hb-Werte im Placebo-Arm im Mittel lediglich um 0,66 g/dl stiegen,
- die damit einhergehende **Linderung der Anämie-Symptomatik**
- eine **Reduktion der Transfusionslast**, bis hin zur **langfristigen Transfusionsfreiheit**: Transfusionsfreiheit \geq 24 Wochen bei 13,1 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm gegenüber nur 1,3 % der Patient:innen unter Placebo,

² Im Englischen: *erythroid maturation agent*, EMA

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- den **Erhalt der Lebensqualität und Verbesserung der Autonomie** sowie **Zeitersparnis** und **mehr Flexibilität im Alltag** durch die Reduktion medizinischer Interventionen.

Zudem wird Luspatercept in aktuellen Leitlinien im Anwendungsgebiet der Niedrigrisiko-MDS als Therapieoption empfohlen. Dies unterstreicht den Nutzen und Zusatznutzen, den Luspatercept für die Behandlung bei erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, hat.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	787 – 1.857
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 ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Beträchtlich	787 – 1.857
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 ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	1. Therapiejahr: 65.413,97 € – 119.645,17 € Folgetherapiejahre: 64.185,82 € – 126.631,63 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. MDS: Myelodysplastische Syndrome		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
B	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Bedarfsgerechte Transfusions-therapie mit Erythrozyten-konzentraten	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhän-giger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsidero-blasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Patientenindividuell
B	Erwachsene Patient:innen mit transfusions-abhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsidero-blasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhän-giger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsidero-blasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	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® sollte durch einen Arzt / eine Ärztin mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Erkrankungen eingeleitet werden.

Dosierung

Vor jeder Reblozyl®-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® ist 1,0 mg/kg, verabreicht einmal alle 3 Wochen.

Bei Patient:innen, die nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden Dosen der Anfangsdosis 1,0 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, ist die Dosis auf 1,33 mg/kg zu erhöhen. Bei Patient:innen, die nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden Dosen von 1,33 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, ist die Dosis auf 1,75 mg/kg zu erhöhen. Die Dosis sollte nicht häufiger als alle 6 Wochen (2 Anwendungen) erhöht werden und sollte die maximale Dosis von 1,75 mg/kg einmal alle 3 Wochen nicht übersteigen. Die Dosis sollte nicht unmittelbar nach einer Dosisverzögerung erhöht werden.

Bei Patient:innen mit einem Vordosis-Hb-Spiegel von > 9 g/dl, die noch keine Transfusionsunabhängigkeit erreicht haben, ist nach Ermessen des Arztes / der Ärztin eventuell eine Dosiserhöhung erforderlich. Das Risiko eines Hb-Anstiegs über den Zielschwellenwert bei gleichzeitiger Transfusion kann nicht ausgeschlossen werden.

Wenn ein Patient/eine Patientin kein Ansprechen (z. B. Transfusionsunabhängigkeit) mehr zeigt, ist die Dosis um eine Dosisstufe zu erhöhen (siehe Tabelle 1-13).

Erhöhung auf die nächste Dosisstufe

Die Erhöhung der Dosis auf die nächste Dosisstufe bei MDS auf Grundlage der aktuellen Dosis ist in der nachfolgenden Tabelle 1-13 angegeben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Erhöhung auf die nächste Dosisstufe bei MDS

Aktuelle Dosis	Erhöhte Dosis
0,8 mg/kg	1,0 mg/kg
1,0 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

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[®]-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.

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

Die Dosisreduktionen während der Behandlung mit Luspatercept sind in der nachfolgenden Tabelle 1-14 aufgeführt.

Tabelle 1-14: Dosisreduktionen für Luspatercept bei MDS

Aktuelle Dosis	Dosisreduktion
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Dosisänderung aufgrund von Nebenwirkungen

Anweisungen für Behandlungsunterbrechungen oder Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Luspatercept-Behandlung sind in der nachfolgenden Tabelle 1-15 aufgeführt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Anweisungen für Dosisänderungen

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

* 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, erhalten Patient:innen so bald wie möglich Reblozyl® und die Dosisgabe wird wie verordnet fortgesetzt mit mindestens drei Wochen Abstand zwischen den Dosen.

Patient:innen mit Verlust des Ansprechens

Wenn Patient:innen nicht mehr auf Reblozyl® ansprechen, sollten die ursächlichen Faktoren (z. B. ein Blutungsereignis) überprüft werden. Wenn typische Ursachen für einen Verlust des hämatologischen Ansprechens ausgeschlossen wurden, ist eine Dosiserhöhung, wie oben beschrieben, zu erwägen (siehe Tabelle 1-13).

Behandlungsabbruch

Die Behandlung mit Reblozyl® ist abzubrechen, wenn Patient:innen nach 9 Wochen Behandlung (3 Dosen) mit der höchsten Dosis keine Reduktion der Transfusionslast oder Anstieg des Hb-Werts verzeichnen, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen) oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Patient:innen, die eine Behandlung zur Kontrolle des Wachstums von Herden extra-medullärer 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.

Erhöhter Blutdruck

In der pivotalen Studie bei MDS verzeichneten Patient:innen, die Luspatercept erhielten, einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks von 5 mmHg gegenüber dem Ausgangswert (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 5 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Der potenzielle Nutzen einer Behandlung mit Reblozyl® muss bei anhaltender Hypertonie oder bei Verschlimmerung einer bereits bestehenden Hypertonie neu bewertet 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 B 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.