

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	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	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).....	20
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).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-13: Erhöhung auf die nächste Dosisstufe bei Beta-Thalassämie	31
Tabelle 1-14: Dosisreduktionen für Luspatercept bei Beta-Thalassämie	32
Tabelle 1-15: Anweisungen für Dosisänderungen	32

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AlloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BÄK	Bundesärztekammer
BMS	Bristol-Myers Squibb
BSC	Best Supportive Care
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMH	extramedulläre Hämatopoese
ERA	Erythrozyten-Reifungs-Aktivator
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HRQoL	<i>Health-Related Quality of Life</i> (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
KI	Konfidenzintervall
MCS	<i>Mental Component Summary</i> (psychische Gesundheit)
MWD	Mittelwertdifferenz
N.A.	Nicht angegeben, nicht erreicht oder nicht berechnet
NTDT	<i>Non-Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia</i>
PCS	<i>Physical Component Summary</i> (körperliche Gesundheit)
PT	<i>Preferred Term</i> (Bevorzugter Begriff)
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RR	Relatives Risiko
SF-36	<i>Short Form (36) Health Survey</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> (Systemorganklasse)
SUE	Schwerwiegendes UE
TDT	<i>Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia</i>
TEE	Thromboembolische Ereignisse
TranQoL	<i>Transfusion-Dependent Quality of life</i>
UE	Unterwünschte Ereignisse/Nebenwirkungen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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	D56.1
Alpha-ID	I85089

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 bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1). ^b	25.06.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (A). Für die Behandlung von Anämie, die mit nicht-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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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
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	27.02.2023
a: Das Anwendungsgebiet mit Zulassung am 27.02.2023 bezieht sich ausschließlich auf die Behandlung von Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist (Kodierung im Dossier: C).	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit 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 transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist. Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 10.03.2023 stattgefunden (Beratungsanforderung 2022-B-339).

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 BELIEVE, 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 Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (TDT) verbunden ist, untersucht wurde.

Die Patient:innen mussten entsprechend den Einschlusskriterien unter einer dokumentierten Beta-Thalassämie oder HbE/Beta-Thalassämie leiden. Darüber hinaus mussten Patient:innen in den 24 Wochen vor Randomisierung regelmäßig Transfusionen erhalten haben (definiert als 6 bis 20 EK-Einheiten) und durften in diesem Zeitraum keine transfusionsfreie Periode von > 35 Tagen aufweisen.

Insgesamt wurden 336 Patient:innen in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme Luspatercept + BSC (N = 224) – im Folgenden als „Luspatercept“ bezeichnet – und Placebo + BSC (N = 112) – 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 BELIEVE Endpunkt	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC ⁽¹⁾			Ausmaß des Zusatz- nutzens
	Effektschätzer [95-%-KI]		p-Wert	
Mortalität				
Todesfälle (Woche 1–48)	RR = 0,25 [0,01; 4,69] ⁽²⁾	↔	0,354 ⁽²⁾	Nicht belegt
Morbidität				
Reduktion der Transfusionslast				Nicht quantifizierbar
Reduktion um ≥ 33 % in einem beliebigen 24-Wochen-Intervall (Woche 1–48)	RR = 14,01 [4,53; 43,30]	↑	< 0,001	
Reduktion um ≥ 50 % in einem beliebigen 24-Wochen-Intervall (Woche 1–48)	RR = 16,98 [2,34; 123,10]	↑	0,005	
Transfusionsfreiheit (ergänzend dargestellt)				
Transfusionsfreiheit ≥ 8 Wochen (Woche 1–48)	RR = 5,03 [1,20; 21,13]	↑	0,027	
Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen (Woche 1–48)	RR = 7,00 [0,21; 233,34] ⁽²⁾	↔	0,277 ⁽²⁾	
Regulation der Erythropoese (ergänzend dargestellt)				Nicht quantifizierbar
Änderung der Hb-Werte (g/dl) bis Woche 48	MWD = 0,19 [0,01; 0,36]	↑	0,041	
Kontrolle der Eisenüberladung (ergänzend dargestellt)				Nicht quantifizierbar
Änderung des sFerritin-Spiegels (µg/l) zu Woche 48	MWD = -342,6 [-498,3; -186,9]	↑	< 0,001	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität⁽³⁾				
SF-36				Nicht belegt
Körperliches Wohlbefinden (PCS)				
Bewertungsrelevante Verbesserung zu Woche 48 ⁽⁴⁾	RR = 1,21 [0,44; 3,34]	↔	0,714	
Bewertungsrelevante Verschlechterung zu Woche 48 ⁽⁴⁾	RR = 2,00 [0,78; 5,18]	↔	0,151	
Psychisches Wohlbefinden (MCS)				
Bewertungsrelevante Verbesserung zu Woche 48 ⁽⁴⁾	RR = 1,20 [0,52; 2,77]	↔	0,674	
Bewertungsrelevante Verschlechterung zu Woche 48 ⁽⁴⁾	RR = 0,93 [0,49; 1,80]	↔	0,839	
TranQoL				Nicht belegt
Gesamtscore				
Bewertungsrelevante Verbesserung zu Woche 48 ⁽⁴⁾	RR = 1,38 [0,61; 3,13]	↔	0,436	
Bewertungsrelevante Verschlechterung zu Woche 48 ⁽⁴⁾	RR = 0,79 [0,40; 1,56]	↔	0,504	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie BELIEVE Endpunkt	Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC ⁽¹⁾		Ausmaß des Zusatz- nutzens
	Effektschätzer [95-%-KI]	p-Wert	
Sicherheit⁽⁵⁾			
UE-Hauptkategorien (Woche 1–48)			Nicht belegt
Schwerwiegende UE (SUE)	RR = 2,35 [0,92; 6,00]	↔ 0,075	
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	RR = 1,72 [1,02; 2,91]	↓ 0,041	
Zum Therapieabbruch führende UE	RR = 4,40 [0,56; 34,31]	↔ 0,185	
Präspezifizierte UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE (Woche 1–48)			
Prämaligne Erkrankungen	Keine Ereignisse	↔ N.A.	
Malignitäten	Keine Ereignisse	↔ N.A.	
Embolie- und Thromboseereignisse	RR = 1,46 [0,16; 13,69]	↔ 0,740	
Knochenschmerzen	RR = 2,63 [1,29; 5,35]	↓ 0,008	
<p>Finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021.</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 in Kombination mit einer Eisenchelatherapie.</p> <p>⁽²⁾ RR aufgrund von Nullzellen nicht berechenbar. Der Schätzer wurde behelfsweise mit einer Behandlungsarm-spezifischen Nullzellkorrektur ohne Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors bestimmt.</p> <p>⁽³⁾ Lebensqualität wurde 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>⁽⁴⁾ Eine bewertungsrelevante Verbesserung/Verschlechterung entspricht einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite.</p> <p>⁽⁵⁾ 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>BSC: <i>Best Supportive Care</i>; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; EK: Erythrozytenkonzentrat; Hb: Hämoglobin; HRQoL: <i>Health-Related Quality of Life</i> (gesundheitsbezogene Lebensqualität); KI: Konfidenzintervall; MCS: <i>Mental Component Summary</i> (psychische Gesundheit); MWD: Mittelwertdifferenz; N.A.: nicht angegeben, nicht erreicht oder nicht berechnet; PCS: <i>Physical Component Summary</i> (körperliche Gesundheit); RR: Relatives Risiko; SF-36: <i>Short Form (36) Health Survey</i>; sFerritin: Serum-Ferritin; SUE: Schwerwiegendes UE; TranQoL: <i>Transfusion-dependent Quality of Life</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

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

Mortalität

In der primären Studienphase bis Woche 48 verstarb nur ein Patient bzw. eine Patientin (im Placebo-Arm). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen lag somit nicht vor. Eine Analyse des Gesamtüberlebens unter Berücksichtigung des gesamten Studienverlaufs bestätigt dieses Ergebnis.

Für die Endpunktkategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) somit nicht belegt.

Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität wird der Zusatznutzen anhand des patientenrelevanten Endpunkts *Reduktion der Transfusionslast* bewertet. Das Erreichen einer Transfusionsfreiheit sowie klinisch relevante Parameter der Anämie (Hb-Werte) und Eisenüberladung (sFerritin), die im vorliegenden Anwendungsgebiet einen besonderen Stellenwert haben, werden ebenfalls ergänzend berichtet.

Reduktion der Transfusionslast, Erreichen einer Transfusionsfreiheit und Stabilisierung der Hb-Werte

In der Studie BELIEVE waren für die Reduktion der Transfusionslast mit den Schwellenwerten 33 % und 50 % zwei verschiedene Responsekriterien präspezifiziert. Für die vorliegende Bewertung werden sowohl die Reduktion der Transfusionslast um 33 % als auch die Reduktion um 50 % als spürbare patientenrelevante Verbesserung betrachtet. Für beide Responsekriterien zeigte sich während der primären Behandlungsphase bis Woche 48 jeweils ein eindeutiger und statistisch signifikanter Vorteil:

- Eine um ≥ 33 % reduzierte Transfusionslast über 24 Wochen in der primären Behandlungsphase gegenüber den 24 Wochen vor Therapiebeginn erreichten 37,5 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 2,7 % der Patient:innen im Placebo-Arm (RR [95%-KI]: 14,01 [4,53; 43,30]; $< 0,001$).
- Eine um ≥ 50 % reduzierte Transfusionslast über 24 Wochen in der primären Behandlungsphase gegenüber den 24 Wochen vor Therapiebeginn erreichten 15,2 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 0,9 % der Patient:innen im Placebo-Arm (RR [95%-KI]: 16,98 [2,34; 123,10]; $p = 0,005$).

Zusätzliche Analysen zur kumulierten Dauer des Ansprechens über den gesamten Behandlungszeitraum bis Studienende zeigen zudem die Langfristigkeit der Reduktion der Transfusionslast durch eine Luspatercept-Therapie.

Die Vorteile in Bezug auf die Reduktion der Transfusionslast gingen unter Luspatercept mit einer Stabilisierung der Hb-Werte gegenüber dem Ausgangswert einher. Im Behandlungszeitraum bis Woche 48 ergab sich im Mittel unter Luspatercept gegenüber Placebo eine signifikante Verbesserung der durchschnittlichen Hb-Werte (Mittlere Differenz [95%-KI]: 0,19 [0,01; 0,36] g/dl; $p = 0,041$). Im langfristigen Behandlungsverlauf lagen die mittleren Hb-Werte im Luspatercept-Arm durchgängig mindestens auf dem Niveau des Ausgangswerts.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Reduktion der Transfusionslast und Stabilisierung der Hb-Werte 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 Reduktion der Transfusionslast für die Patient:innen nicht nur eine Reduktion des Risikos von teils schwerwiegenden transfusionsbedingten Nebenwirkungen, sondern führt darüber hinaus auch zu einer Verminderung von Belastungen und potenziellen Folgekomplikationen infolge einer weiteren Eisenüberladung (Vermeidung einer sekundären Häm siderose).
- Zweitens werden bei gleichzeitiger Reduktion der Transfusionslast die Hb-Werte der Patient:innen aufgrund der verbesserten Erythropoese stabilisiert. Durch diese verbesserte Kontrolle der Anämie können entsprechende Symptome verhindert und eine Erhaltung der Lebensqualität der Patient:innen ermöglicht werden.
- Drittens gehen die Reduktion der Transfusionslast und die verbesserte Kontrolle der Anämie für die Patient:innen auch mit einer psychosozialen Entlastung sowie einem spürbaren Zeitgewinn einher: Die Patient:innen können ihren Alltag wieder selbstbestimmter und flexibler gestalten und gewinnen an Autonomie.

Zusätzlich zur Reduktion der Transfusionslast konnte ein signifikant höherer Anteil der Patient:innen unter der Therapie mit Luspatercept (8,9 %) verglichen mit Placebo (1,8 %) auch eine vorübergehende Transfusionsfreiheit über mindestens 8 Wochen aufrechterhalten. Eine Transfusionsfreiheit über mindestens 24 Wochen konnte dagegen nur in Ausnahmefällen erreicht werden. Im primären Behandlungszeitraum bis Woche 48 blieben 1,8 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm über eine Phase von mindestens 24 Wochen transfusionsfrei, während dies im Placebo-Arm bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten der Fall war. TDT-Patient:innen sind ein Leben lang auf regelmäßige Bluttransfusionen angewiesen. Das Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit ist im Kontext dieser genetisch bedingten Erkrankung überwiegend nicht realistisch.

Für die Beta-Thalassämie-Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist daher die Reduktion der Transfusionslast als entscheidendes Therapieziel zu betrachten und stellt eine spürbare und patientenrelevante Verbesserung dar. Signifikante Effekte bei diesem Endpunkt sind deshalb geeignet, um im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen zu begründen. Die Relevanz einer langfristigen bzw. 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 aus einer Reduktion der Transfusionslast ergeben, ist außerdem ein restriktiver Einsatz von Blutprodukten entsprechend den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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. 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 eine spürbare und langfristige Reduktion der Transfusionslast bis hin zu einer vorübergehenden Transfusionsfreiheit bei gleichzeitiger Stabilisierung der Hb-Werte, wodurch sich wichtige klinisch relevante und für die Patient:innen bedeutende und spürbare Verbesserungen ihres Zustands ergeben.

Kontrolle der Eisenüberladung (ergänzend dargestellt)

Unter Luspatercept zeigte sich zu Woche 48 bezogen auf die vorhergehenden 24 Wochen der Behandlungsphase eine klinisch relevante und im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Reduktion des sFerritin-Spiegels (mittlere Differenz [95-%-KI]: -342,6 [-498,3; -186,9] µg/l; $p < 0,001$). In Bezug auf den Bedarf an Eisenchelatoren ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Studienarmen (vgl. Anhang 4-G).

Die Eisenüberladung stellt eine relevante Komplikation bei Patient:innen mit Beta-Thalassämie dar, die einerseits durch die Pathophysiologie der Erkrankung begünstigt wird und andererseits durch die lebenslange Transfusionstherapie mit EK und des darin enthaltenen Eisens maßgeblich bedingt ist. Die zunehmende Eisenüberladung des Organismus führt schließlich zur toxischen Ablagerung von überschüssigem Eisen in verschiedenen Organen, insbesondere in Herz, Leber und endokrinen Organen, und den damit verbundenen, teils schwerwiegenden Komplikationen. Eine Reduktion der Eisenüberladung kann sowohl durch die Reduktion der Transfusionslast als auch durch die Korrektur des Erythrozyten-Reifungs-Defekts, der eine Verbesserung des Eisenstoffwechsels bedingt, erreicht werden. Der sFerritin-Spiegel der Patient:innen ermöglicht eine Abschätzung ihres Eisenhaushalts und wird zur Therapiesteuerung der Eisenchelatoren herangezogen.

Die vorliegenden Ergebnisse zum sFerritin-Spiegel weisen auf einen einsetzenden positiven Effekt der reduzierten Transfusionslast auf die Eisenüberladung der Patient:innen hin, wodurch wiederum eine langfristige Reduktion des Risikos von Siderose-bedingten Organschäden zu erwarten ist.

Fazit Morbidität

Zusammengenommen führt die Behandlung mit Luspatercept im Vergleich zur zVT zu bedeutenden Vorteilen in Bezug auf die Reduktion der Transfusionslast, bis hin zu einer vorübergehenden Transfusionsfreiheit, in Verbindung mit einer anhaltenden Stabilisierung der Hb-Werte sowie einer klinisch relevanten Reduktion und Kontrolle der Eisenüberladung. Trotz dieser deutlichen Vorteile wird der **Zusatznutzen von Luspatercept in der Endpunktkategorie Morbidität** gegenüber der zVT in Anbetracht des Umstands, dass eine langfristige Transfusionsfreiheit im Sinne des G-BA (d. h. über mindestens 24 Wochen) im vorliegenden Anwendungsgebiet auch mit Luspatercept nur in Ausnahmefällen erreicht werden konnte, als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie BELIEVE anhand eines generischen Fragebogens (SF-36) und eines krankheitsspezifischen Fragebogens (TranQoL) erhoben.

Insgesamt ergaben sich bei den Ergebnissen für beide Fragebögen jeweils keine Unterschiede zwischen den Studienarmen. Auch zeigten sich in beiden Armen keine erkennbaren Veränderungen im mittleren Verlauf der Lebensqualität.

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. Unter Luspatercept wurde das Therapieziel, die Lebensqualität aufrecht zu erhalten, bei gleichzeitiger Reduktion der Transfusionslast, erreicht.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zVT nicht belegt.

Sicherheit

Bei der Gesamtrate der UE, der schwerwiegenden UE (SUE) und zum Therapieabbruch führenden UE zeigten sich jeweils keine Unterschiede zwischen den Studienarmen. Allerdings ergab sich unter der Therapie mit Luspatercept im Vergleich zu Placebo ein signifikant höheres Risiko für schwere UE (RR [95%-KI]: 1,72 [1,02; 2,91]; $p = 0,041$). Im Luspatercept-Arm wiesen 23,8 % der Patient:innen ein schweres UE auf, während es im Placebo-Arm 13,8 % der Patient:innen waren.

Als präspezifizierte UE-Kategorien wurden in der Studie BELIEVE prä maligne Erkrankungen und Malignitäten (UE von besonderem Interesse) sowie Embolie- und Thromboseereignisse und Knochenschmerzen betrachtet. Mit Ausnahme der Knochenschmerzen ergaben sich bei diesen UE keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Das Risiko für Knochenschmerzen (definiert durch den PT Knochenschmerzen) war unter Luspatercept im Vergleich zu Placebo signifikant höher (RR [95%-KI]: 2,63 [1,29; 5,35]; $p = 0,008$). Im Luspatercept-Arm wiesen 19,3 % der Patient:innen Knochenschmerzen auf, während es im Placebo-Arm 7,3 % der Patient:innen waren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Knochenschmerzen sind für Luspatercept bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen und entsprechend in der Fachinformation von Reblozyl® aufgeführt. Das höhere Risiko für Knochenschmerzen unter Luspatercept ist auf die ersten 3 Monate begrenzt. In der klinischen Praxis sind die anfänglichen Knochenschmerzen, sofern erforderlich, mit Analgetika gut therapierbar. Das zeitlich begrenzte Auftreten von Knochenschmerzen deutet auf eine verstärkte Knochenmarksaktivität (Stimulation der Erythropoese), d. h. auf die gewünschte Wirkung von Luspatercept, hin.

Auf Ebene der SOC und PT zeigten sich Unterschiede zwischen Luspatercept und Placebo darüber hinaus ausschließlich für UE der SOC „Untersuchungen“ und UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (jeweils zuungunsten von Luspatercept). Bei schweren und schwerwiegenden UE ergaben sich auf Ebene der SOC und PT keine Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Fazit Sicherheit

In der vorliegenden Studie ergaben sich in Bezug auf unerwünschte Ereignisse unter der Therapie mit Luspatercept Nachteile bei spezifischen UE, insbesondere Knochenschmerzen, sowie bei der Gesamtrate der schweren UE. Da in der Studie mit Luspatercept eine aktiv wirksame Substanz im Vergleich zu Placebo, zusätzlich zu BSC in beiden Armen, untersucht wurde, war unter Luspatercept mit einer höheren Inzidenz von UE zu rechnen. Das Ausmaß des Unterschieds bei den schweren UE ist als gering einzustufen. Insgesamt führten die unerwünschten Ereignisse weder zu einer relevanten Einschränkung der Therapie mit Luspatercept noch zu einer erkennbaren Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patient:innen.

Zusammenfassend ergibt sich für Luspatercept ein annehmbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil mit erwartbaren Unterschieden im Vergleich zu Placebo. Ein Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Sicherheit ist somit nicht belegt; auch die Ableitung eines geringeren Nutzens wird nicht als gerechtfertigt betrachtet.

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die Beta-Thalassämie ist eine seltene, erblich bedingte, hämatologische Erkrankung mit einer erheblichen Krankheitslast und Beeinträchtigung der Lebensqualität. Dabei spielen sowohl erkrankungsbedingte als auch therapiebedingte, d. h. transfusionsbedingte klinische und psychosoziale Komplikationen eine große Rolle. Im Zentrum der Komplikationen steht die chronische Anämie, die wiederum mit klinischer Morbidität, Eisenüberladung und vielfältigen Organschäden für TDT-Patient:innen verbunden ist. Unbehandelt kommt es bei diesen Patient:innen, deren Erkrankung sich bereits im Kindesalter manifestiert, zu langfristigen klinischen Komplikationen, welche letztendlich zum frühzeitigen Tod führen können.

Vor der Markteinführung von Luspatercept stand Beta-Thalassämie-Patient:innen als einzige zugelassene Therapieoption die supportive Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit Eisenchelatoren zur Verfügung. Diese kann den Mangel an körpereigenen reifen Erythrozyten allerdings nur temporär kompensieren, den Hb-Wert transient erhöhen und die Symptomatik der Anämie vorübergehend mildern, jedoch den Erythrozyten-Reifungs-Defekt sowie die ineffektive Erythropoese nicht korrigieren, was sich negativ auf das Befinden der Patient:innen auswirken kann. Darüber hinaus kann eine dauerhafte Transfusionstherapie mit EK mit akuten Nebenwirkungen und insbesondere mit langfristigen Folgekomplikationen für die Patient:innen einhergehen, insbesondere der sekundären Eisenüberladung, die trotz Eisenchelattherapie oftmals nur unzureichend kontrolliert werden kann und maßgeblich zur Morbidität und Mortalität beiträgt.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Therapie mit Luspatercept, als erster Vveweisertreter der neuen Wirkstoffklasse der **Erythrozyten-Reifungs-Aktivatoren (ERA)**, stellt damit die erste aktive, medikamentöse Therapie zur Behandlung der Anämie bei Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie dar. Luspatercept adressiert gezielt den der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungs-Defekt und führt somit zu einer langfristigen Stabilisierung der Hb-Werte und Kontrolle der Anämie, wodurch insbesondere Transfusionen eingespart 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 transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie-Patient:innen spiegelt sich zudem in der Empfehlung aktueller Leitlinien im Anwendungsgebiet wider.

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Luspatercept beruhen auf der doppelblinden randomisiert kontrollierten Zulassungsstudie BELIEVE. Gemäß § 5 Absatz 6 des 5. Kapitels der VerfO entspricht die Studie BELIEVE 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 transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie relevant:

- Signifikante Vorteile in Hinblick auf eine spürbare und langfristige **Reduktion des Bedarfs an EK-Transfusionen** bis hin zu einer vorübergehenden Transfusionsfreiheit.

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

- Eine Verbesserung und Regulierung der Erythropoese, einhergehend mit einer **langfristigen Stabilisierung der Hb-Werte** sowie einer stabilen **Aufrechterhaltung der Lebensqualität** bei gleichzeitiger Reduktion der Transfusionslast.
- Ein annehmbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

In der Gesamtschau **zeigt sich durch Luspatercept eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, begründet in signifikanten und spürbaren Behandlungsunterschieden, insbesondere** im Erreichen einer Reduktion der Transfusionslast über klinisch- und patientenrelevante Zeiträume bis hin zu einer vorübergehenden Transfusionsfreiheit unter einer stabilen Aufrechterhaltung der Lebensqualität.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt ergibt sich für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, auf Basis der Ergebnisse der Studie BELIEVE ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren 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. Sie ist den Hämoglobinopathien, d. h. Erkrankungen, die durch Störungen der Hämoglobinsynthese verursacht werden, zuzuordnen. Aufgrund vererbter Mutationen im Beta-Globin-Gen kommt es bei der Beta-Thalassämie zu einer reduzierten oder fehlenden Beta-Globin-Synthese, einem wichtigen Bestandteil des erwachsenen Hämoglobins (Hb). In Folge ist sowohl die Bildung von Hb als auch die Entwicklung der Erythrozyten gestört (ineffektive Erythropoese). Die ineffektive Erythropoese führt bei schwer betroffenen Beta-Thalassämie-Patient:innen zu einer chronischen Anämie, die als Kernmerkmal der Erkrankung angesehen werden kann. Die Anämie steht im Zentrum diverser klinischer Folgekomplikationen, beispielsweise einer überschießenden Hämatopoese mit Markraumerweiterung, extramedullärer Blutbildung, Organomegalie, einem gestörten Eisenstoffwechsel sowie körperlicher und kognitiver Entwicklungsstörungen. Je nach Ausprägung der Anämie und der klinischen Symptomatik ist eine Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) notwendig. Hierbei kann zwischen einer regelmäßigen und unregelmäßigen Notwendigkeit zur Transfusionstherapie (transfusionsabhängige vs. nicht-transfusionsabhängige Beta-Thalassämie) unterschieden werden.

Gemäß Fachinformation von Reblozyl® lautet das für das vorliegende Dossier relevante Anwendungsgebiet von Luspatercept folgendermaßen: „*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 transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (TDT).

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. TDT-Patient:innen, sind lebenslang auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen. Hierunter fallen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

insbesondere Patient:innen mit *Beta-Thalassaemia major* oder mit schwereren Formen der *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 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.

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst erwachsene Patient:innen mit TDT, die nicht für kurative Therapieansätze, d. h. eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) geeignet sind. Bei diesen Patient:innen liegt der Therapiefokus deshalb auf der Behandlung der Symptome und Vermeidung von Folgekomplikationen der Anämie und Eisenüberladung, um insbesondere die Lebensqualität und Autonomie der Patient:innen zu erhalten bzw. zu verbessern.

Vor der Zulassung von Luspatercept im Jahr 2020, standen für einen Großteil der Patient:innen mit TDT, die für einen potentiell kurativen Therapieansatz nicht infrage kommen, keine weiteren Behandlungsalternativen – mit Ausnahme der supportiven Transfusionstherapie mit EK und Eisenchelatoren – zur Verfügung. Die betroffenen Patient:innen waren somit einer enormen physischen und psychischen Belastung ausgesetzt. Diese beruht vor allem auf den durch die Anämie bedingten, körperlichen Einschränkungen als auch den Risiken der notwendigen supportiven Transfusionstherapie mit EK und Eisenchelatoren. Diese ist einerseits lebensnotwendig und ermöglicht den Patient:innen eine weitestgehend normale Entwicklung, birgt aber andererseits das Risiko teils schwerwiegender Folgekomplikationen, insbesondere die Eisenüberladung, und vermag keine stabile Kontrolle der Anämie zu erreichen. Aufgrund dieser Limitationen stellt die Transfusionstherapie nur eine unzureichende therapeutische Maßnahme für Patient:innen mit TDT dar.

Mit der Zulassung von Luspatercept steht Patient:innen seit 2020 ein effektives Arzneimittel zur Behandlung der Anämie aufgrund von transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie zur Verfügung. Luspatercept korrigiert die ineffektive Erythropoese, die der Anämie zugrunde liegt und ermöglicht so eine spürbare und klinisch relevante Reduktion der Transfusionslast. Derzeit gibt es – neben Luspatercept – kaum Therapieoptionen für die Behandlung der Anämie infolge von Beta-Thalassämie. Für Patient:innen im Anwendungsgebiet von Luspatercept stehen lediglich supportive Therapien d. h. die Transfusionstherapie mit EK und Arzneimittel zur Behandlung einer Eisenüberladung zur Verfügung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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, der Hb-Wert lediglich transient erhöht und eine dauerhafte Stabilisierung der Symptomatik ist nur vorübergehend möglich. 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. Insbesondere die Alloimmunität ist unter den langfristigen Transfusionsreaktionen hervorzuheben. 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 lebenslangen EK-Transfusionen 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. Wie bereits beschrieben, leiden Beta-Thalassämie-Patient:innen infolge der chronischen Anämie und ineffektiven Erythropoese zudem an einem gestörten Eisenstoffwechsel (primäre Hämosiderose). Die zunehmende Eisenüberladung des Organismus durch den additiven Effekt der primären und sekundären Hämosiderose führt schließlich zur toxischen Ablagerung von überschüssigem Eisen in verschiedenen Organen, insbesondere im Herzen, in der Leber und in endokrinen Organen, und zu 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 Patient:innen mit TDT latent erhöht ist. Diese Patient:innen beginnen bereits im Kindesalter mit der chronischen Transfusionstherapie, so dass das Risiko für Komplikationen, Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen lebenslang stetig ansteigt. Des Weiteren ist die Verabreichung von EK-Transfusionen häufig mit diversen psychosozialen Problemen und einem erheblichen Zeitaufwand verbunden, der die Teilnahme der betroffenen Patient:innen an sozialen und beruflichen Aktivitäten stark einschränken kann. An Tagen, an denen EK transfundiert werden, sind die 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.

Durch die Behandlung mit Eisenchelatoren wird die Eisenausscheidung aus dem Körper verstärkt, um Eisenablagerungen in den Organen entgegenzuwirken, das Eisengleichgewicht aufrecht zu erhalten und einer Hämosiderose vorzubeugen. Wie auch bei der Gabe von EK-Transfusionen ist die Anwendung der Eisenchelatoren selbst notwendig, geht jedoch auch mit dem Risiko von zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Nierenschäden (Deferoxamin, Deferasirox), Hepatopathien (Deferasirox), Neutropenie (Deferipron), unangenehmen Hautreizungen (Deferoxamin) sowie Okulo- und Ototoxizität (Deferoxamin, Deferasirox) einher. Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen sind häufig und vermindern die Therapieadhärenz der Patient:innen. Oftmals

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gelingt es trotz der derzeitigen Möglichkeiten nicht, die Komplikationen der sekundären Eisenüberladung vollständig zu vermeiden bzw. diese ausreichend zu kontrollieren. Vorteilhafter als die Verminderung der Folgen der sekundären Eisenüberladung durch die Eisenchelattherapie wäre daher die Reduktion der EK-Transfusionen selbst.

Luspatercept ist der erste Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der Erythrozyten-Reifungs-Aktivatoren (ERA)¹, der eine aktive Behandlung des Erythrozyten-Reifungs-Defekts bei erwachsenen Patient:innen mit Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, ermöglicht.

Die Therapie mit Luspatercept wirkt gezielt gegen den Erythrozyten-Reifungs-Defekt, einem der Anämie zugrundeliegenden Aspekt, und kontrolliert damit die Anämie, das Kernmerkmal der Beta-Thalassämie. Durch die Verstärkung der gesunden Erythropoese kann eine anhaltende Kontrolle der Anämie erreicht werden, die sich in einer klinisch relevanten Reduktion der Transfusionslast, teilweise sogar einer Transfusionsfreiheit, widerspiegelt. Für Patient:innen mit TDT bedeutet dies eine spürbar bessere Kontrolle der Erkrankung, eine zeitliche Entlastung, sowie bessere Planbarkeit im Alltag, und eine deutliche Reduktion des Risikos von transfusionsbedingten Komplikationen und Nebenwirkungen. Luspatercept verbindet gleichzeitig eine hohe Wirksamkeit mit einem annehmbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil und führt zu keiner Einschränkung in der Behandlung.

Luspatercept erreicht damit alle wichtigen Therapieziele im Anwendungsgebiet der TDT:

- eine **klinisch relevante Besserung der Erythropoese**: angezeigt durch eine langfristige Stabilisierung der Hb-Werte,
- die damit einhergehende **Kontrolle der Anämie-Symptomatik**,
- eine **langfristige Reduktion der Transfusionslast**, bis hin zu **phasenweiser Transfusionsfreiheit**: Reduktion der Transfusionslast um 33 % bzw. 50 % in einem 24-Wochen-Intervall bei 37,5 % bzw. 15,2 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm gegenüber 2,7 % bzw. 0,9 % der Patient:innen im Placebo-Arm,
- den **Erhalt der Lebensqualität** und **Verbesserung der Autonomie** der Patient:innen durch Zeitersparnis und mehr Flexibilität im Alltag.

Zudem wird Luspatercept in aktuellen Leitlinien im Anwendungsgebiet der TDT als Therapieoption empfohlen. Dies unterstreicht den Nutzen und Zusatznutzen, den Luspatercept für die Behandlung von Patient:innen mit Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, hat.

¹ Im Englischen: *erythroid maturation agent*, EMA

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	248 – 331
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)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Nicht quantifizierbar	248 – 331
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	
A	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	1. Therapiejahr: 65.413,97 € – 85.555,63 € Folgetherapiejahre: 64.185,82 € – 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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Bedarfsgerechte Transfusions-therapie mit Erythrozyten-konzentraten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Patientenindividuell
A	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Chelattherapie (Deferasirox) Filmtabletten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	1. Therapiejahr: 690,98 € – 2.510,28 € Folgetherapiejahre: 378,06 € – 2.679,10 €
A	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit 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 €
<i>Deferipron in Kombination mit Deferasirox oder Deferoxamin</i>				
A	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Chelattherapie (Deferipron) Filmtabletten	Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	8.070,15 € – 10.087,69 €
		<i>Summe Deferipron + Deferasirox:</i>		1. Therapiejahr: 8.761,13 € – 12.597,97 € Folgetherapiejahre: 8.448,21 € – 12.766,79 €
		<i>Summe Deferipron + Deferoxamin:</i>		Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche: 85.981,39 € – 117.166,57 € Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche: 111.792,57 € – 144.947,16 €
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 drei Wochen.

Bei Patient:innen, die nach ≥ 2 aufeinanderfolgenden Dosen (sechs Wochen) der Anfangsdosis 1,0 mg/kg kein Ansprechen erreichen, wobei Ansprechen als Reduktion der EK-Transfusionslast um mindestens ein Drittel definiert ist, ist die Dosis auf 1,25 mg/kg zu erhöhen. Die Dosis darf nicht über die maximale Dosis von 1,25 mg/kg einmal alle drei Wochen hinaus erhöht werden.

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

Erhöhung auf die nächste Dosisstufe

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

Tabelle 1-13: Erhöhung auf die nächste Dosisstufe bei Beta-Thalassämie

Aktuelle Dosis	Erhöhte Dosis
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

*Nur bei nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dosisreduktion und Dosisverzögerung

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 reduzierten Dosen während der Behandlung mit Luspatercept bei Beta-Thalassämie sind in der nachfolgenden Tabelle 1-14 aufgeführt.

Tabelle 1-14: Dosisreduktionen für Luspatercept bei Beta-Thalassämie

Aktuelle Dosis	Reduzierte Dosis
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

*Nur bei nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie

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.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

* 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® und die Dosisgabe wird wie verordnet fortgesetzt mit mindestens 3 Wochen Abstand zwischen den Dosen.

Patienten 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 (bei Patient:innen mit transfusionsabhängiger MDS oder β -Thalassämie) oder Anstieg des Hb-Werts gegenüber dem Ausgangswert verzeichnen, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen) oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Gegenanzeigen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie wurden bei 3,2 % (10/315) der in der pivotalen Studie und in der Langzeit-Beobachtungsstudie mit Luspatercept behandelten Patient:innen Herde extramedullärer Hämatopoese (EMH-Herde) festgestellt. Symptome einer Rückenmarkskompression aufgrund von EMH-Herden traten bei 1,9 % (6/315) der mit Luspatercept behandelten Patient:innen auf (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 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 1-15). 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“.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Weitere ausführliche Informationen sind Modul 3 A 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.