

# Luspatercept (nicht transfusionsabhängige Beta-Thalassämie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A23-20

Version: 1.0

Stand: 29.06.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1591

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Luspatercept (nicht transfusionsabhängige Beta-Thalassämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

27.03.2023

## **Interne Projektnummer**

A23-20

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum, München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Sebastian Meller
- Merlin Bittlinger
- Moritz Felsch
- Mandy Kromp
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Dominik Schierbaum
- Ulrike Seay

### **Schlagwörter**

Luspatercept, Anämie, Beta-Thalassämie, Nutzenbewertung, NCT03342404

### **Keywords**

Luspatercept, Anemia, beta-Thalassemia, Benefit Assessment, NCT03342404

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 3</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Luspatercept ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Luspatercept wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Luspatercept gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.03.2023 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,



einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.6</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.11</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.12</b>
<b>I 3.1 Eingeschlossene Studien .....</b>	<b>I.12</b>
<b>I 3.2 Studiencharakteristika .....</b>	<b>I.12</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.24</b>
<b>I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....</b>	<b>I.24</b>
<b>I 4.2 Verzerrungspotenzial .....</b>	<b>I.28</b>
<b>I 4.3 Ergebnisse .....</b>	<b>I.29</b>
<b>I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....</b>	<b>I.34</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.36</b>
<b>I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....</b>	<b>I.36</b>
<b>I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.39</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.41</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.43</b>
<b>I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....</b>	<b>I.44</b>
<b>I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....</b>	<b>I.47</b>
<b>I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität     (Gesamthospitalisierung).....</b>	<b>I.52</b>
<b>I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.53</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Luspatercept.....	I.6
Tabelle 3: Luspatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Luspatercept.....	I.11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo .....	I.12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo .....	I.13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo .....	I.14
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo .....	I.19
Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo .....	I.21
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo .....	I.22
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo .....	I.25
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo .....	I.28
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo .....	I.30
Tabelle 14: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo .....	I.32
Tabelle 15: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo.....	I.35
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Luspatercept vs. Placebo .....	I.37
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	I.39
Tabelle 18: Luspatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.40
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo .....	I.48
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo.....	I.50
Tabelle 21: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo .....	I.50
Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo .....	I.51
Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo....	I.52

## I **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Studiendesign der Studie BEYOND .....	I.15
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs aus der Studie BEYOND .....	I.44
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus der Studie BEYOND .....	I.44
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs aus der Studie BEYOND; Subgruppe mit vorhergehender Splenektomie .....	I.45
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs aus der Studie BEYOND; Subgruppe ohne vorhergehende Splenektomie .....	I.45
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs aus der Studie BEYOND.....	I.46

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CTCAE	Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Hb	Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NTDT-PRO	Nontransfusion-Dependent Thalassemia-Patient Reported Outcomes
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PRO	Patient-reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
SF-36v2	Short Form-36 Version 2

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Luspatercept gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.03.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept im Vergleich mit der zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Anämie, die mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Luspatercept

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit Anämie, die mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist <sup>b</sup>	eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie <sup>c</sup>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und für eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht infrage kommen. c. Es wird davon ausgegangen, dass Erythrozytentransfusionen und Chelattherapie, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Kriterien sind zu dokumentieren. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie BEYOND herangezogen. Die Studie BEYOND ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Luspatercept mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer nicht transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie. Für den Studieneinschluss musste bei den Patientinnen und Patienten eine Beta-Thalassämie oder Hämoglobin-E / Beta-Thalassämie mittels Genotypisierung dokumentiert sein. Insgesamt

wurden 145 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Luspatercept (N = 96) oder Placebo (N = 49) randomisiert zugeteilt. Die Behandlung mit Luspatercept im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation. In beiden Behandlungsarmen waren Transfusionen eines Erythrozytenkonzentrats im Ermessen der Prüferärztin/des Prüferarztes zur Behandlung niedriger Hb-Werte, Anämie bedingter Symptome oder von Komorbiditäten erlaubt. Chelattherapien konnten bei Bedarf verabreicht werden.

Nachdem die letzte eingeschlossene Patientin oder der letzte eingeschlossene Patient 48 Wochen Behandlung abgeschlossen oder vorzeitig die Therapie abgebrochen hatte, wurde die Studie entblindet. Der primäre Endpunkt der Studie BEYOND war die Erhöhung der Hämoglobin-Konzentration, operationalisiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Erhöhung der mittleren Hämoglobin-Konzentration im Vergleich zum Ausgangswert um  $\geq 1,0$  g/dl in Abwesenheit von Transfusionen über einen kontinuierlichen Zeitraum von 12 Wochen zwischen Woche 13 und 24. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Der vom pU vorgelegte Datenschnitt vom 14.09.2020 war präspezifiziert und erfolgte zu dem Zeitpunkt, als alle Patientinnen und Patienten die 48-wöchige doppelblinde Studienphase beendet hatten.

### **Verzerrungspotenzial**

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer den Endpunkten Gesamtmortalität und Abbruch wegen UEs als hoch eingestuft.

### **Ergebnisse**

#### ***Mortalität***

##### *Gesamtmortalität*

In beiden Behandlungsarmen traten keine Todesfälle auf. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Morbidität***

##### *Symptomatik (NTDT-PRO)*

Für die Endpunkte Müdigkeit/Schwäche und Kurzatmigkeit erhoben mittels NTDT-PRO zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Luspatercept. Das Ausmaß des Effekts ist jedoch jeweils nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.



### *Beta-Thalassämie bedingte Symptomatik (PGIS, PGIC)*

Für die Endpunkte PGIS und PGIC zeigt sich jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Luspatercept. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### *Transfusionsvermeidung*

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### *FACIT-F und SF-36v2*

Für die Endpunkte FACIT-F und SF-36v2 zeigt sich jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt

### **Nebenwirkungen**

#### *SUEs*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Luspatercept. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal vorhergehende Splenektomie (ja vs. nein) vor. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit einer Splenektomie ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten ohne Splenektomie ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

#### *Schwere UEs und Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### **Spezifische UEs**

#### *Knochenschmerzen*

Für den Endpunkt Knochenschmerzen (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts jedoch unterschiedlichen Ausmaßes. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für die beiden Endpunkte zur Beta-Thalassämie bedingten Symptomatik (PGIC, PGIS) jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen. Bei der Gesamtinterpretation muss jedoch berücksichtigt werden, dass bei einem Teil der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn lediglich eine geringe Symptomatik vorlag und diese potenziell keine messbare symptomatische Verbesserung erreichen konnten. Weiterhin liegt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit erheblichem Ausmaß bei SUEs nur für Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Splenektomie vor. Es lässt sich nicht ausschließen, dass die SUEs auch Ereignisse umfassen, die auf die Symptomatik bzw. Folgekomplikationen der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Demgegenüber steht ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß bei dem UE Knochenschmerzen. Dieser negative Effekt stellt die positiven Effekte jedoch nicht vollständig infrage.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit Anämie, die mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Luspatercept.

Tabelle 3: Luspatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Anämie, die mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist <sup>b</sup>	eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie <sup>c</sup>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen <sup>d</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und für eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht infrage kommen.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass Erythrozytentransfusionen und Chelattherapie, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Gründe sind zu dokumentieren.</p> <p>d. In die Studie BEYOND wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept im Vergleich mit der zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Anämie, die mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Luspatercept

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit Anämie, die mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist <sup>b</sup>	eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie <sup>c</sup>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und für eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht infrage kommen. c. Es wird davon ausgegangen, dass Erythrozytentransfusionen und Chelattherapie, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Kriterien sind zu dokumentieren. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Luspatercept (Stand zum 21.02.2023)
- bibliografische Recherche zu Luspatercept (letzte Suche am 02.02.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Luspatercept (letzte Suche am 02.02.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Luspatercept (letzte Suche am 06.02.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Luspatercept (letzte Suche am 05.04.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Registereinträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
ACE-536-B-THAL-002 (BEYOND <sup>c</sup> )	ja	ja	nein	ja [2]	ja [3,4]	ja [5]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war                      b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse                      c. Studie wird im Folgenden mit dieser Bezeichnung benannt                      G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Für die Nutzenbewertung wird die Studie BEYOND herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die Studie wird im nachfolgenden Abschnitt beschrieben.

#### I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
BEYOND	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (>18 Jahre) mit Anämie aufgrund von nicht transfusions-abhängiger Beta-Thalassämie <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hämoglobin-E (HbE)/Beta-Thalassämie war erlaubt</li> <li>▪ Hämoglobin S (HbS)/Beta-Thalassämie und Alpha-Thalassämie waren ausgeschlossen</li> <li>▪ ECOG-PS ≤ 1</li> </ul>	Luspatercept <sup>b</sup> (N = 96) Placebo <sup>b</sup> (N = 49)	Screening: ≤ 4 Wochen  Behandlung: ≥ 48 Wochen <sup>c</sup> oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüferärztin / des Prüferarztes oder der Patientin / des Patienten  Beobachtung: 9 Wochen nach letzter Gabe der Studienmedikation <sup>d</sup>	12 Studienzentren in Griechenland, Italien, Libanon, Thailand, Vereinigtes Königreich, USA  02/2018–11/2022  Datenschnitt: ▪ 14.09.2020 (primäre Analyse)	primär: Anteil der Teilnehmenden mit einer Erhöhung der mittleren Hämoglobin-Konzentration im Vergleich zu Baseline um ≥ 1,0 g/dl in Abwesenheit von Transfusionen über einen kontinuierlichen Zeitraum von 12 Wochen (Woche 13 bis Woche 24) sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten konnten bei Bedarf Erythrozytenkonzentrate und / oder eine Eisenchelattherapie erhalten.</p> <p>c. Mit Abschluss der 48-wöchigen Behandlungsphase durch die letzte Patientin bzw. den letzten Patienten wurde die Studie entblindet. Nach Entblindung konnten die Patientinnen und Patienten Luspatercept in beiden Behandlungsarmen für bis zu 24 Monate in einer offenen Behandlungsphase erhalten und anschließend in die Roll-Over-Studie ACE-536-LTFU-001 zur Langzeitbeobachtung<sup>e</sup> wechseln. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der entblindete Teil der Studie nicht relevant und wird in den folgenden Tabellen nicht dargestellt.</p> <p>d. Bei Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation frühzeitig abbrechen, wurden die Wirksamkeitsendpunkte bis zu Woche 48 oder 9 Wochen nach der letzten Dosis, je nachdem, was später eintrat, erhoben. Die Nebenwirkungen wurden bei diesen Patientinnen und Patienten bis 9 Wochen nach der letzten Dosis erhoben.</p> <p>e. Die Langzeitbeobachtung endete 5 Jahre nach der ersten Gabe oder 3 Jahre nach der letzten Gabe der Studienmedikation je nachdem was später eintrat.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; Hb: Hämoglobin N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
BEYOND	<p>Luspatercept</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Luspatercept 1,0 mg/kg Körpergewicht subkutan alle 3 Wochen</li> <li>▪ Dosiserhöhung: maximal 1,25 mg/kg Körpergewicht und maximal 120 mg<sup>a</sup></li> <li>▪ Dosisreduktion um circa 25% pro Verabreichung (Minimum 0,45 mg/kg Körpergewicht)</li> </ul> <p><b>Vorbehandlung</b></p> <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eisenchelatherapie falls mindestens 24 Wochen vor Randomisierung begonnen</li> </ul> <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Luspatercept oder Sotatercept</li> <li>▪ Chronische Behandlung mit Antikoagulantien &lt; 28 Tage vor Randomisierung</li> <li>▪ Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und / oder Hydroxyurea ≤ 24 Wochen vor Randomisierung</li> <li>▪ Genterapie</li> <li>▪ Immunsuppressiva ≤ 28 Tagen vor Randomisierung</li> <li>▪ Chronische Behandlung mit systemischen Glucocorticoiden ≤ 12 Wochen vor Randomisierung<sup>b</sup></li> <li>▪ Größere Operation ≤ 12 Wochen vor Randomisierung</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung</b></p> <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten sowie Eisenchelatherapie</li> <li>▪ erforderliche Behandlung weiterer Erkrankungen</li> </ul> <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antikoagulantien zur Behandlung von behandlungsbedingten UEs, die zu einer Dosisverzögerung führen würden</li> <li>▪ Hydroxyurea</li> <li>▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren</li> <li>▪ Anagrelid</li> </ul>	<p>Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Volumenäquivalent zu Luspatercept subkutan alle 3 Wochen</li> </ul>
<p>a. Die maximale Gesamtdosis war in den ersten beiden Protokollversionen angegeben (vom 12.05.2017 bzw. 21.12.2018). Im Rahmen des Amendment 2 vom 12.06.2020 wurde die Angabe einer Gesamtdosis gemäß Zulassung gestrichen. Diese Änderung hat keine Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung.</p> <p>b. Eine physiologische Ersatztherapie für Nebenniereninsuffizienz sowie einzelne Tage mit Glucocorticoid-Gabe waren erlaubt</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Die Studie BEYOND ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Luspatercept mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer nicht transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie.

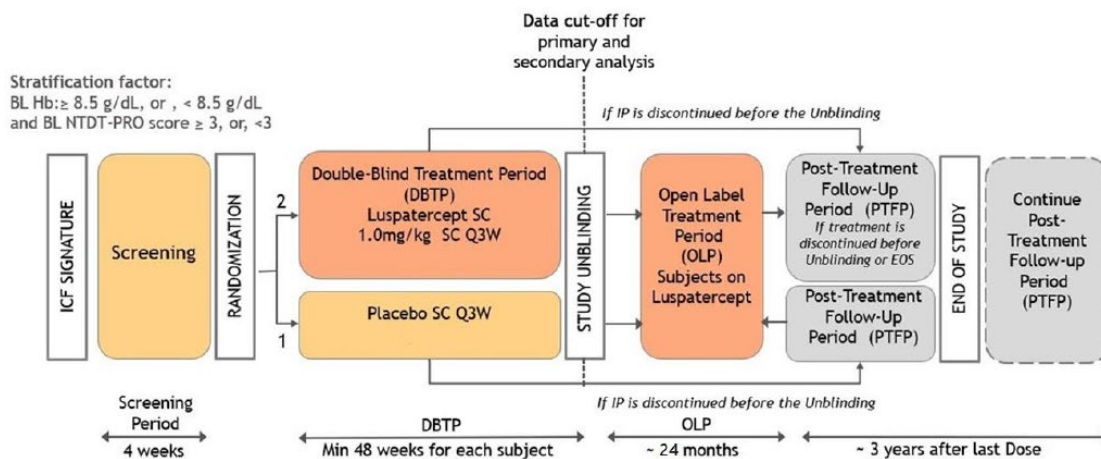
Für den Studieneinschluss musste bei den Patientinnen und Patienten eine Beta-Thalassämie oder Hämoglobin-E / Beta-Thalassämie mittels Genotypisierung dokumentiert sein. Das Vorliegen einer Beta-Thalassämie mit Mutation und / oder Multiplikation des Alpha-Globin-Gens war erlaubt. Patientinnen und Patienten mit einer Hämoglobin-S / Beta-Thalassämie oder Alpha-Thalassämie (bspw. Hämoglobin-H-Erkrankung) waren von der Studie

ausgeschlossen. Der mittlere Hämoglobin (Hb) -Wert musste über die letzten 4 Wochen vor Randomisierung unter 10 g/dl liegen. Zudem durften die Patientinnen und Patienten 24 Wochen vor Randomisierung maximal 5 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten und 8 Wochen vor der Randomisierung keine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats erhalten haben. Die Patientinnen und Patienten mussten sich zum Studieneintritt in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 befinden. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Einschlusskriterien der Studie BEYOND zur Abbildung der nicht transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie als hinreichend erachtet.

Insgesamt wurden 145 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Luspatercept (N = 96) oder Placebo (N = 49) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Hb-Konzentration ( $\geq 8,5$  g/dl vs.  $< 8,5$  g/dl) und dem Nontransfusion Dependent Thalassemia-Patient Reported Outcomes (NTDT-PRO) -Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche zu Baseline ( $< 3$  Punkte vs.  $\geq 3$  Punkte; Skalenspannweite von 0 bis 10 entsprechend keine bis extrem/sehr starke Symptome).

Die Behandlung mit Luspatercept im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation [6]. Die in der Studie erlaubte, jedoch nicht fachinformationskonforme, Minimum-Dosis von 0,45 mg/kg Körpergewicht wurde in der Studie BEYOND nicht angewendet und bleibt daher ohne Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung.

Die folgende Abbildung 1 zeigt das Design der Studie.



ICF: Einwilligungserklärung (*informed consent form*); IP: Prüfpräparat (*investigational product*); Q3W: alle 3 Wochen; SC: subkutan (*subcutaneous*)

Abbildung 1: Studiendesign der Studie BEYOND

Nachdem die letzte eingeschlossene Patientin oder der letzte eingeschlossene Patient 48 Wochen Behandlung abgeschlossen oder vorzeitig die Therapie abgebrochen hatte, wurde



die Studie entblindet. Danach konnten die Patientinnen und Patienten beider Studienarme in einer offenen Behandlungsphase Luspatercept erhalten.

Der primäre Endpunkt der Studie BEYOND war die Erhöhung der Hämoglobin Konzentration, operationalisiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Erhöhung der mittleren Hämoglobin-Konzentration im Vergleich zum Ausgangswert um  $\geq 1,0$  g/dl in Abwesenheit von Transfusionen über einen kontinuierlichen Zeitraum von 12 Wochen zwischen Woche 13 und 24. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Der vom pU vorgelegte Datenschnitt vom 14.09.2020 war präspezifiziert und erfolgte zu dem Zeitpunkt, als alle Patientinnen und Patienten die 48-wöchige doppelblinde Studienphase beendet hatten.

### **Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie bestimmt. Dabei wird davon ausgegangen, dass Erythrozytentransfusionen und Chelattherapie, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden können. Die Kriterien sind zu dokumentieren.

In der Studie BEYOND erhielten die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm eine Behandlung mit Placebo. In beiden Behandlungsarmen waren Transfusionen eines Erythrozytenkonzentrats im Ermessen der Prüferin/des Prüfers zur Behandlung niedriger Hb-Werte, Anämie bedingter Symptome oder von Komorbiditäten erlaubt. Chelattherapien konnten bei Bedarf verabreicht werden.

Gemäß Leitlinien ist für die Indikationsstellung zur Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats die klinische Situation der Patientin oder des Patienten und nicht allein der gemessene Hb-Wert entscheidend [7,8]. Eine Indikationsstellung für eine Eisenchelatherapie ist laut Leitlinien bei Überschreiten bestimmter Grenzwerte der Lebereisenkonzentration gegeben bzw. falls eine Lebereisenmessung nicht möglich ist, basierend auf dem Serumferritinwert [7-9]. Der häufigste Grund für die Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats im Studienverlauf war Anämie. Eine Eisenchelatherapie erhielten in beiden Studienarmen ca. 40% der Patientinnen und Patienten.

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass im Kontrollarm der Studie BEYOND eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte.

### **Vom pU vorgelegte Auswertungszeitpunkte**

Bei der Studie BEYOND handelt es sich um eine abgeschlossene Studie. Der pU legt für alle patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Auswertungen des primären Datenschnitts vom 14.09.2020 vor, die sich auf 3 verschiedene Zeitpunkte beziehen:

- Auswertungszeitpunkt: zu Woche 24
- Auswertungszeitpunkt: zu Woche 48
- Auswertungszeitpunkt: gesamte Beobachtungsdauer bis zum Datenschnitt vom 14.09.2020 (entspricht der gesamten Beobachtungsdauer des doppelblinden Teils der Studie BEYOND)

Für Nebenwirkungen werden vom pU ausschließlich Analysen unter Einbezug der gesamten Beobachtungsdauer bis zum 14.09.2020 vorgelegt.

Die primäre Analyse der Wirksamkeitsendpunkte war geplant, nachdem alle Patientinnen und Patienten 48 Wochen behandelt wurden oder die Therapie vorzeitig abbrachen und erfolgte auf Basis der Daten zwischen Studienbeginn und Woche 48.

Nach Erreichen der 48 Wochen verblieben die Patientinnen und Patienten verblindet in der Studie und wurden weiter behandelt. Die Endpunkte wurden auch nach Woche 48 weiter erhoben, bis die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene Behandlungsdauer von 48 Wochen beendet oder die Therapie abgebrochen hatte. Durch dieses Studiendesign ergeben sich je nach Studienbeginn patientenindividuell unterschiedlich lange Behandlungs- und Beobachtungszeiten (siehe auch Abbildung 1).

Für die Nutzenbewertung wird in dieser chronischen Erkrankung der längere Beobachtungszeitraum zum Datenschnitt vom 14.09.2020 grundsätzlich als sinnvoll erachtet. Allerdings sind die Rücklaufquoten der jeweiligen Fragebogen nach Woche 48 stark rückläufig. So nimmt nach Woche 48 die Anzahl der Patientinnen und Patienten, insbesondere im Kontrollarm, kontinuierlich ab (siehe auch Tabelle 8 und Tabelle 9). Für die patientenberichteten Endpunkte (PROs) werden daher die Analysen zu den Auswertungszeitpunkte zu Woche 24 bzw. zu Woche 48 (je nach Rücklaufquote der jeweiligen Fragebogen, siehe auch Abschnitt I 4.1) herangezogen.

Der pU legt zusätzlich für die PROs auch Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung und Verschlechterung vor. Diese werden nicht herangezogen, da viele Ereignisse bereits frühzeitig eintraten, es sich aber nicht ausschließen lässt, dass sich die Patientinnen und Patienten nach einer erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung innerhalb der Beobachtungsdauer wieder verschlechtert bzw. verbessert haben. Diese Auswertungen

sind daher nicht geeignet das Therapieziel einer andauernden Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden und werden in der vorliegenden Situation nicht herangezogen.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie Charakteristikum Kategorie	Luspatercept N = 96	Placebo N = 49
<b>BEYOND</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	39 (13)	41 (12)
Geschlecht [w / m], %	58 / 42	53 / 47
Region, n (%)		
Nordamerika und Europa	60 (63)	30 (61)
Mittlerer Osten	9 (9)	8 (16)
Asien/Pazifik	27 (28)	11 (22)
Beta-Thalassämie-Genotyp, n (%)		
$\beta 0/\beta 0$ , $\beta +/\beta +$ , $\beta +/\beta 0$ ohne Alpha-Thalassämie <sup>a</sup>	69 (72)	33 (67)
$\beta 0/\beta 0$ , $\beta +/\beta +$ , $\beta +/\beta 0$ mit Alpha-Thalassämie <sup>a</sup>	6 (6)	4 (8)
$\beta 0/\beta$ , $\beta +/\beta$ mit Alpha-Gen-Duplikation <sup>a</sup>	21 (22)	12 (24)
Hb-Wert [g/dl], MW (SD) <sup>b</sup>	8,2 (1,2)	8,1 (1,3)
Lebereisenkonzentration [mg/g d.w.] (mittels MRT), MW (SD)	6,1 (6,2)	5,9 (5,8)
Serum-Ferritin-Wert [ $\mu\text{g/l}$ ] <sup>c</sup> , MW (SD)	567,8 (523,2)	528,8 (444,9)
NTDT-PRO-Score Domäne Müdigkeit/Schwäche zu Baseline <sup>d</sup>		
$\geq 3$ Punkte	66 (68,8)	35 (71,4)
$< 3$ Punkte	30 (31,3)	14 (28,6)
Vorhergehende Splenektomie, n (%)		
ja	34 (35)	26 (53)
nein	62 (65)	23 (47)
Eisenchelatherapie vor Studienbeginn (innerhalb 24 Wochen vor Studienbeginn), n (%)		
ja	28 (29)	16 (33)
nein	68 (71)	33 (67)
Therapieabbruch, n (%) <sup>e, f</sup>	15 (16)	31 (63)
Studienabbruch, n (%)	4 (4)	1 (2)
<p>a. Eine weitere Unterteilung der Genotypen liegt nicht vor.</p> <p>b. mittlerer Hb-Wert aus mindestens 2 dokumentierten Hb-Werten innerhalb der Screeningphase</p> <p>c. mittlerer Serum-Ferritin-Wert innerhalb 24 Wochen vor der ersten Dosis</p> <p>d. mittlerer NTDT-PRO-Score bezogen auf die 7 Tage vor der ersten Dosis</p> <p>e. Vollständiger Abschluss der 24-Wochen-Behandlungsdauer im Interventions- vs. Kontrollarm: 92 (96 %) vs. 44 (90 %); vollständiger Abschluss der 48-Wochen-Behandlungsdauer im Interventions- vs. Kontrollarm: 89 (93 %) vs. 35 (71 %)</p> <p>f. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Abbruch auf Wunsch des Patienten (9 vs. 10), mangelnde Wirksamkeit (1 vs. 17).</p> <p>d.w.: Trockengewicht; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; Hb: Hämoglobin; m: männlich; MRT: Magnetresonanztomografie; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NTDT-PRO: Nontransfusion Dependent Thalassemia-Patient Reported Outcomes; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen hinreichend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel ca. 40 Jahre alt, mehrheitlich weiblich (58 % bzw. 53 %) und kamen überwiegend aus den Regionen Nordamerika und Europa. Der Hb-Wert lag im Mittel bei ca. 8 g/dl. Imbalancen zwischen den Studienarmen zeigen sich bei Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Splenektomie. Im Interventionsarm hatten zu Studieneintritt 35 % der Patientinnen und Patienten eine Splenektomie, im Kontrollarm hingegen 53 %. Der NTD-PRO Wert für die Domäne Müdigkeit / Schwäche lag zu Studienbeginn bei etwa 1 Drittel der Patientinnen und Patienten unter 3 (Skalenspannweite von 0 bis 10 entsprechend keine bis extreme/sehr starke Symptome). Dies bedeutet, diese Patientinnen und Patienten zeigten keine oder eine nur geringe Symptomatik in Bezug auf Müdigkeit / Schwäche.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch bis zum vorliegenden Datenschnitt war im Kontrollarm mit 63 % deutlich höher als im Interventionsarm mit 16 %. Auch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch bis Woche 48 ist im Kontrollarm mit 29 % deutlich höher als im Interventionsarm (7 %). Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch war im Interventionsarm Abbruch auf Wunsch der Patientin bzw. des Patienten und im Kontrollarm mangelnde Wirksamkeit

#### **Behandlungs- und Beobachtungsdauer**

Tabelle 9 zeigt die mittlere sowie mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere sowie mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

<b>Studie</b>	<b>Luspatercept</b>	<b>Placebo</b>
<b>Dauer Studienphase</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 49</b>
<b>Endpunktkategorie</b>		
<b>Endpunkt</b>		
<b>BEYOND</b>		
Therapieabbruch, n (%)	15 (15,6)	31 (63,3)
≥ 24 Wochen abgeschlossen, n (%)	92 (95,8)	44 (89,8)
≥ 48 Wochen abgeschlossen, n (%)	89 (92,7)	35 (71,4)
Behandlungsdauer [Wochen] <sup>a</sup>		
Median [Min; Max]	99,7 (15,0; 132,1)	61,1 (3,0; 121,9)
Mittelwert (SD)	94,0 (29,8)	66,0 (35,0)
Beobachtungsdauer [Wochen] <sup>b</sup>		
Morbidität		
NTDT-PRO		
Median [Min; Max]	79,4 (0; 130,3)	48,9 (3,0; 116,0)
Mittelwert (SD)	73,3 (35,3)	59,8 (31,7)
PGIS		
Median [Min; Max]	79,4 (0; 130,3)	48,9 (3,0; 116,0)
Mittelwert (SD)	73,3 (35,26)	59,8 (31,69)
PGIC		
Median [Min; Max]	95,9 (12,4; 130,4)	60,6 (19,4; 120,1)
Mittelwert (SD)	89,9 (30,3)	70,1 (28,3)
Transfusionsvermeidung		
Median [Min; Max]	99,7 (15,0; 132,0)	61,1 (3,0; 122,0)
Mittelwert (SD)	94,0 (29,8)	66,0 (35,0)
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACIT-F		
Median [Min; Max]	95,2 (0,1; 130,4)	59,1 (0,1; 120,1)
Mittelwert (SD)	88,4 (32,2)	69,0 (29,3)
SF-36v2		
Median [Min; Max]	95,2 (0,1; 130,4)	59,1 (0,1; 120,1)
Mittelwert (SD)	88,4 (32,1)	69,0 (29,3)
Nebenwirkungen <sup>c</sup>	k. A.	k. A.
<p>a. Zeit von der ersten Dosis bis zur letzten Dosis + 20 Tage oder bis zum vorherigen Tod.</p> <p>b. Endpunkte der Endpunktekategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden für Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation frühzeitig abbrechen, bis zu Woche 48 oder 9 Wochen nach der letzten Dosis, je nachdem, was später eintrat, erhoben.</p> <p>c. UEs wurden vom Tag der ersten Dosis bis 9 Wochen nach der letzten Dosis beobachtet.</p> <p>FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; NTDT-PRO: Nontransfusion-Dependent Thalassemia-Patient Reported Outcomes; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Die mediane Behandlungsdauer ist mit 99,7 Wochen im Interventionsarm deutlich länger als im Kontrollarm mit 61,1 Wochen. Deutliche Unterschiede zeigen sich auch in den Beobachtungsdauern der einzelnen Endpunkte der Endpunktekategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zu den Nebenwirkungen liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Da die Beobachtungsdauer für Nebenwirkungen jedoch an die Behandlungsdauer geknüpft ist (bis 9 Wochen nach der letzten Dosis), ist davon auszugehen, dass diese ebenfalls deutlich unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen ist.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
BEYOND	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie BEYOND als niedrig eingestuft.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass durch den Einschluss von Patientinnen und Patienten in Griechenland, Italien, Libanon, Thailand, Vereinigtes Königreich und USA vornehmlich weiße Patientinnen und Patienten (60,0 %), jedoch auch ein bedeutender Anteil asiatischer Patientinnen und Patienten (30,3 %), in die Studie eingeschlossen wurden. Laut pU haben in Deutschland Patientinnen und Patienten mit Beta-Thalassämie meist ausländische Wurzeln: Neben Patientinnen und Patienten, die überwiegend weißen Ethnien wie z. B. Italien oder Griechenland entstammen, hätten viele Patientinnen und Patienten eine asiatische Herkunft (Mittlerer Osten, Südostasien). Damit geht der pU davon aus, die Patientenpopulation in der Studie BEYOND sei eine adäquate Reflektion der betroffenen ethnischen Zugehörigkeiten in Deutschland. Weiterhin sei mit vielen Studienzentren in westlichen Ländern ein mit Deutschland vergleichbarer Standard der Gesundheitsversorgung sichergestellt.

Aufgrund der genetischen Ursache geht der pU davon aus, dass weibliche und männliche Patientinnen und Patienten gleichermaßen von Beta-Thalassämie betroffen sind. Entsprechend seien in der Studie Frauen und Männer zu etwa gleichen Teilen eingeschlossen. Die tendenziell etwas höhere Anzahl an Frauen spiegele sich auch in der im Rahmen der Dossiererstellung in Auftrag gegebenen Auswertungen von Routinedaten der gesetzlichen Krankenkassen wider. Aufgrund der vorliegenden Patientencharakteristika und des multizentrischen Studiendesigns geht der pU von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aus.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.



## I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - Symptomatik gemessen anhand des NTDT-PRO
  - Beta-Thalassämie bedingte Symptomatik gemessen anhand des Patient Global Impression of Severity (PGIS) und des Patient Global Impression of Change (PGIC)
  - Transfusionsvermeidung
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (FACIT-F)
  - gemessen anhand des Short Form (SF)-36v2
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Endpunkte								
	Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Symptomatik (NTDT-PRO)	Beta-Thalassämie bedingte Symptomatik (PGIS, PGIC)	Transfusionsvermeidung <sup>b</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-F, SF-36v2)	SUEs	Schwere UEs <sup>c</sup>	Abbruch wegen UEs	Knochenbeschmerzen (PT, UEs)
BEYOND	ja	ja	ja	nein <sup>d</sup>	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.                      b. Definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten, der bis Woche 48 keine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats benötigte.                      c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>.                      d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe folgenden Fließtext</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue; NTDT-PRO: Nontransfusion-Dependent Thalassemia-Patient Reported Outcomes; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff;                      RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2;                      SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>									

### Vom pU vorgelegte Analysen der patientenberichteten Endpunkte

Der pU legt für die patientenberichteten Endpunkte (NTDT-PRO, PGIS, PGIC, FACIT-F, SF-36v2) Responderanalysen zu Woche 24 und Woche 48 jeweils für die Verbesserung und Verschlechterung vor. Darüber hinaus legt er Ereigniszeitanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung vor. In der vorliegenden Indikation ist das Ziel der Therapie eine Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, deswegen werden jeweils die Analysen des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung, wenn möglich zu Woche 48, herangezogen (siehe auch Abschnitt I 3.2).

### Anmerkungen zu Analysen der Endpunktkategorie Morbidität

Der Großteil der in die Studie BEYOND eingeschlossenen Patientinnen und Patienten war bei Studieneinschluss symptomatisch und konnte sich basierend auf den Werten zu Studienbeginn (siehe Tabelle 8) in den patientenberichteten Endpunkten verbessern. Dies spiegelt sich auch in dem höheren Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung zu Woche 24 bzw. Woche 48 im Vergleich zu dem Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung zu Woche 24 bzw. Woche 48 in den jeweiligen Endpunkten wider. Jedoch zeigte auch ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Beginn der Studie eine eher milde Symptomatik. So lag bei ca.

einem Drittel der Patientinnen und Patienten der NTDT-PRO-Wert für die Domäne Müdigkeit/Schwäche zu Baseline unter 3 (Skalenspannweite von 0 bis 10 entsprechend keine bis extrem/sehr starke Symptome; siehe auch Abschnitt I 3.2 und I 5.1). Der PGIS der die Schwere der Symptomatik auf einer Skala von 0 „keine Symptome“ bis 10 „sehr schwere Symptome“ angibt, lag zu Studienbeginn im Median bei circa 4 (siehe auch Abschnitt I 5.1). Dass einige der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten somit kein oder nur ein geringes Verbesserungspotential in entsprechenden Endpunkten aufwiesen, wird bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.

### **NTDT-PRO**

Der NTDT-PRO ist ein für Patientinnen und Patienten mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie entwickelter validierter Fragebogen [10,11], mit dem die Anämie-bezogenen Symptome Müdigkeit/Schwäche und Kurzatmigkeit erhoben werden. Der Fragebogen umfasst insgesamt 6 Items, mit denen der Schweregrad der Symptome jeweils auf einer numerischen Rating-Skala von 0 „keine“ bis 10 „extrem/sehr stark“ erhoben wird. Die Ergebnisse werden in den Domänen Müdigkeit/Schwäche (4 Items) und Kurzatmigkeit (2 Items) zusammengefasst, die jeweils eine Skalenspannweite von 0 bis 10 aufweisen. Der pU legt in seinem Dossier Responderanalysen mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte zu Woche 24 und zu Woche 48 für die beiden benannten Domänen vor. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [12,13] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Das vom pU vorgelegte Responsekriterium entspricht somit den Anforderungen. Da die Rücklaufquoten des NTDT-PRO zu Woche 48 in beiden Behandlungsarmen deutlich unter 70 % waren (50 % vs. 55 %) werden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte zu Woche 24 herangezogen.

### **PGIS**

Der PGIS besteht aus einer einzigen Frage, mittels der die Patientin oder Patient ihre/seine Beta-Thalassämie bedingte Symptomatik anhand einer 10-stufigen Skala (von 0 = „keine Symptome“ bis 10 = „sehr schwere Symptome“) bewerten soll. Der pU legt in seinem Dossier Responderanalysen mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite) zu Woche 24 und zu Woche 48 vor. Das vom pU vorgelegte Responsekriterium entspricht somit, wie weiter oben beschrieben, den Anforderungen. Für den PGIS sind die Rücklaufquoten zu Woche 48 in beiden Behandlungsarmen jedoch deutlich unter 70 % (50 % vs. 55 %). Daher werden für die vorliegende Nutzenbewertung Ergebnisse zum Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte zu Woche 24 herangezogen.

### **PGIC**

Der PGIC besteht aus einer einzigen Frage mittels der die Patientin oder der Patient auf einer 7 Punkte umfassenden Skala (von „sehr viel besser“ bis „sehr viel schlechter“) die gesamte Änderung ihrer/seiner Beta-Thalassämie bedingten Symptomatik seit Beginn der Studie bewerten soll. Der pU legt in seinem Dossier Responderanalysen vor, bei der die beiden besten Bewertungen der Veränderung („viel besser“ und „sehr viel besser“) als relevante Verbesserung betrachtet werden. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten die ihre Beta-Thalassämie bedingte Symptomatik als sehr viel besser oder viel besser im Vergleich zu Studienbeginn einschätzten zu Woche 48 herangezogen.

### **6-Minuten-Gehtest**

Der 6-Minuten-Gehtest ist ein etabliertes Instrument zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit. Er wird bspw. in der pneumologischen und kardiologischen Diagnostik in den Indikationen COPD oder Herzinsuffizienz eingesetzt [14,15]. Es ist jedoch unklar, ob der 6-Minuten-Gehtest in der Indikation nicht transfusionsabhängige Beta-Thalassämie einen sinnvoll interpretierbaren Endpunkt darstellt. Der pU legt in seinem Dossier keine Quellen vor, um die Validität des Endpunkts in der vorliegenden Indikation zu zeigen. Der 6-Minuten-Gehtest wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

### **Transfusionsvermeidung**

Der pU legt in seinem Dossier Analysen des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Transfusionsvermeidung zu Woche 24 und Woche 48 vor. Laut Studienprotokoll sollten Transfusionen eines Erythrozytenkonzentrats auch für Patientinnen und Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, bis Woche 48 dokumentiert werden. In die vom pU vorgelegten Analysen gehen allerdings nur Transfusionen eines Erythrozytenkonzentrats bis 20 Tage nach Therapieabbruch ein. Zum einen gingen dabei Patientinnen und Patienten die innerhalb der 20 Tage nach Therapieabbruch keine Transfusion erhalten haben, nicht in die Analysen ein und wurden als „missing“ gewertet (im Interventionsarm 5 [5,2 %] und im Kontrollarm 11 [22,4 %] der Patientinnen und Patienten). Zum anderen bedeutet dies auch, dass in die vom pU vorgelegten Analysen zu Woche 48, Transfusionen von Patientinnen und Patienten die vor Woche 48 die Therapie abbrachen ggf. nicht eingingen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Erforderlich sind Analysen des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Transfusionsvermeidung zu Woche 48, in die die vollständige Beobachtung auch nach Behandlungsabbruch aller Patientinnen und Patienten mit Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats bis zu Woche 48 eingehen. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zu dem Endpunkt Transfusionsvermeidung werden daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

### Anmerkungen zu Nebenwirkungen

In die Auswertungen der Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbrüche wegen UEs gehen Ereignisse wie beispielsweise die bevorzugten Begriffe (PTs) Knochenschmerz und Hypertonie, oder die Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein, die sowohl Nebenwirkungen sein können als auch Symptome oder Folgekomplikationen der Grunderkrankung abbilden. Inwieweit die aufgetretenen Ereignisse der Endpunktkategorie Morbidität oder Nebenwirkungen zuzuordnen sind, lässt sich nicht abschließend klären. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt dies ohne Konsequenz.

### I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Symptomatik (NTDT-PRO)	Beta-Thalassämie bedingte Symptomatik (PGIS, PGIC)	Transfusionsvermeidung <sup>b</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-F, SF-36v2)	SUEs	Schwere UEs <sup>c</sup>	Abbruch wegen UEs	Knochenschmerzen (PT, UEs)	
BEYOND	N	N	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>	- <sup>e</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>f</sup>	N <sup>g</sup>	H <sup>f</sup>	

a. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.  
b. Definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten, der bis Woche 48 keine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats benötigte.  
c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.  
d. hoher Anteil nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zum Auswertungszeitpunkt (je nach EP Woche 24 oder 48)  
e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1  
f. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Beobachtungszeiten und unterschiedlich hohen Anteilen von Therapieabbrüchen  
g. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe folgenden Fließtext).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue; H: hoch; N: niedrig; NTDT-PRO: Nontransfusion-Dependent Thalassemia-Patient Reported Outcomes; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer dem Endpunkt Gesamtmortalität und Abbruch wegen UEs als hoch eingestuft. Für die Endpunkte zur Symptomatik (NTDT-PRO), Beta-Thalassämie bedingte Symptomatik (PGIS, PGIC) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACIT-F, SF-36v2), lag in beiden Therapiearmen ein stark sinkender Rücklauf der jeweiligen Fragebogen vor, sodass ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt wird. Bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen (SUEs, schwere UEs und Knochenschmerzen [PT, UEs]) liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Nachbeobachtung und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach Abbruch aus anderen Gründen, zwar UEs, die zum Abbruch geführt hätten, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

### **I 4.3 Ergebnisse**

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Luspatercept mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Anämie, die mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zur Gesamthospitalisierung werden ergänzend in I Anhang D dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüche wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Luspatercept		Placebo		Luspatercept vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>BEYOND</b>					
<b>Mortalität (bis zum 14.09.2020)</b>					
Gesamt mortalität <sup>b</sup>	96	0 (0)	49	0 (0)	n. b.
<b>Morbidität (Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung)</b>					
Symptomatik (NTDT-PRO) (Woche 24)					
Müdigkeit/Schwäche <sup>c</sup>	76	27 (35,5)	39	7 (17,9)	2,06 [1,02; 4,17]; 0,043
Kurzatmigkeit <sup>c</sup>	76	21 (27,6)	39	4 (10,3)	2,87 [1,09; 7,59]; 0,033
Beta-Thalassämie bedingte Symptomatik					
PGIS (Woche 24) <sup>c</sup>	76	23 (30,3)	39	4 (10,3)	3,08 [1,19; 7,95]; 0,020
PGIC (Woche 48) <sup>d</sup>	73	38 (52,1)	40	3 (7,5)	7,08 [2,29; 21,87]; 0,001
Transfusionsvermeidung (Woche 48)	keine geeigneten Daten vorhanden <sup>e</sup>				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung)</b>					
FACIT-F Gesamtscore (Woche 48) <sup>f</sup>	74	9 (12,2)	40	1 (2,5)	4,99 [0,67; 36,94]; 0,116
<i>Subskalen (Woche 48; ergänzend dargestellt)</i>					
<i>Physisches Wohlbefinden</i>	74	8 (10,8)	40	1 (2,5)	4,43 [0,59; 33,41]
<i>Soziales/familiäres Wohlbefinden</i>	74	8 (10,8)	40	4 (10,0)	1,10 [0,36; 3,31]
<i>Emotionales Wohlbefinden</i>	74	9 (12,2)	40	3 (7,5)	1,66 [0,51; 5,43]
<i>Funktionelles Wohlbefinden</i>	74	5 (6,8)	40	1 (2,5)	2,77 [0,33; 23,02]
<i>FACT-G Gesamtscore</i>	74	5 (6,8)	40	1 (2,5)	2,77 [0,35; 22,04]
<i>Fatigue-spezifische Skala</i>	74	17 (23,0)	40	4 (10,0)	2,35 [0,88; 6,28]
SF-36v2 (Woche 48)					
körperlicher Summenscore (PCS) <sup>g</sup>	73	5 (6,8)	39	2 (5,1)	1,31 [0,27; 6,26]; 0,736
psychischer Summenscore (MCS) <sup>h</sup>	73	11 (15,1)	39	1 (2,6)	5,93 [0,79; 44,22]; 0,083

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Luspatercept		Placebo		Luspatercept vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Endpunktkategorie</b>					<b>RR [95 %-KI]; p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>Endpunkt</b>					
<b>Zeitpunkt</b>					
<p>a. RR mittels Mantel-Haenszel-Methode, adjustiert für Baseline-Hb-Wert und Baseline-NTDT-PRO-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche; KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet</p> <p>b. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben</p> <p>c. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des jeweiligen Scores um <math>\geq 1,5</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 24 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 10. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>d. Anteil der Patientinnen und Patienten die ihre Beta-Thalassämie bedingte Symptomatik als sehr viel besser oder viel besser im Vergleich zu Studienbeginn einschätzten</p> <p>e. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>f. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores FACIT-F um <math>\geq 24</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 48 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 160. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>g. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores PCS um <math>\geq 9,4</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 48 bei einer Skalenspannweite von 7 bis 63. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>h. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores MCS um <math>\geq 9,6</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 48 bei einer Skalenspannweite von 6 bis 64. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; KI: Konfidenzintervall; MCS: mental component summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; NTDT-PRO: Nontransfusion-Dependent Thalassemia-Patient Reported Outcomes; PCS: Physical Component Summary; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2</p>					



Tabelle 14: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Luspatercept		Placebo		Luspatercept vs. Placebo HR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>BEYOND</b>					
<b>Nebenwirkungen<sup>c</sup></b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	96	0,10 [0,07; 0,13]; 96 (100,0)	49	0,76 [0,46; 0,89]; 48 (98,0)	–
SUEs	96	n. e. 11 (11,5)	49	n. e. [18,00; n. b.] 12 (24,5)	0,29 [0,12; 0,69]; 0,003
schwere UEs <sup>d</sup>	96	n. e. 27 (28,1)	49	n. e. [16,62; n. b.] 12 (24,5)	1,07 [0,54; 2,14]; 0,842
Abbruch wegen UEs	96	n. e. 3 (3,1)	49	n. e. 4 (8,2)	0,29 [0,06; 1,34]; 0,092
Knochenschmerzen (PT, UEs)	96	n. e. 35 (36,5)	49	n. e. 3 (6,1)	7,11 [2,18; 23,15]; < 0,001
<p>a. Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Baseline-Hb-Wert und Baseline-NTDT-PRO-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche</p> <p>b. Log-Rank-Test stratifiziert nach Baseline-Hb-Wert und Baseline-NTDT-PRO-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche</p> <p>c. Ereignisse, die ab dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis 9 Wochen nach der letzten Dosis auftraten, ggf. auch über Woche 48 hinaus</p> <p>d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte, außer dem Endpunkt Gesamtmortalität, maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2).

## Mortalität

### Gesamtmortalität

In beiden Behandlungsarmen traten keine Todesfälle auf. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Morbidität**

### ***Symptomatik (NTDT-PRO)***

Für die Endpunkte Müdigkeit/Schwäche und Kurzatmigkeit erhoben mittels NTDT-PRO zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Luspatercept. Das Ausmaß des Effekts ist jedoch jeweils nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt I 5.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Beta-Thalassämie bedingte Symptomatik (PGIS, PGIC)***

Für die Endpunkte PGIS und PGIC zeigt sich jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Luspatercept. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Transfusionsvermeidung***

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***FACIT-F und SF-36v2***

Für die Endpunkte FACIT-F und SF-36v2 zeigt sich jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Luspatercept. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal vorhergehende Splenektomie (ja vs. nein) vor, bei gleichzeitig ungleicher Verteilung der Patientinnen und Patienten mit Splenektomie zwischen den Behandlungsarmen (35 % im Interventionsarm vs. 53 % im Kontrollarm). Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit einer Splenektomie ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten ohne Splenektomie ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen

Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt (siehe Abschnitt I 4.4).

### ***Schwere UEs und Abbruch wegen UEs***

Für die Endpunkte schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven ca. zu Monat 17 kreuzen (siehe Abbildung 3). Zu dem Zeitpunkt der sich kreuzenden Kaplan-Meier-Kurven sind jedoch nur noch wenige Patientinnen und Patienten im Kontrollarm unter Beobachtung. Das Hazard Ratio kann daher als Effektschätzer herangezogen werden.

### ***Spezifische UEs***

#### ***Knochenschmerzen***

Für den Endpunkt Knochenschmerzen (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

## **I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter ( $\leq 32$  vs.  $> 32$  Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Vorhergehende Splenektomie (ja vs. nein)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 15 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Luspatercept vs. Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Anämie, die mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, zusammen.

Tabelle 15: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Luspatercept		Placebo		Luspatercept vs. Placebo	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>BEYOND</b>						
<b>Nebenwirkungen<sup>c</sup></b>						
SUE						
Splenektomie						
ja	34	n. e. [28,81; n. b.] 3 (8,8)	26	19,48 [12,42; n. b.] 10 (38,5)	0,08 [0,02; 0,37]	< 0,001
nein	62	n. e. 8 (12,9)	23	n. e. [18,00; n. b.] 2 (8,7)	1,18 [0,25; 5,62]	0,832
Gesamt					Interaktion:	0,037 <sup>d</sup>
a. Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell						
b. Unstratifizierter Log-Rank-Test						
c. Ereignisse, die ab dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis 9 Wochen nach der letzten Dosis auftraten, ggf. auch über Woche 48 hinaus						
d. Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktionsterm Behandlung x Subgruppenmerkmal						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht;						
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis						

## Nebenwirkungen

### SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal vorhergehende Splenektomie, bei gleichzeitig ungleicher Verteilung der Patientinnen und Patienten mit Splenektomie zwischen den Behandlungsarmen (35 % im Interventionsarm vs. 53 % im Kontrollarm).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Luspatercept zeigt sich für die Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Splenektomie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Patientinnen und Patienten ohne Splenektomie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

## **I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [12].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik**

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

#### ***Symptomatik (NTDT-PRO)***

Der NTDT-PRO erfasst die Symptome Müdigkeit/Schwäche und Kurzatmigkeit. Die Patientinnen und Patienten hatten zu Studienbeginn im Median einen Wert von 4,3 für Müdigkeit/Schwäche und einen Wert von 3,5 für Kurzatmigkeit (Skalenspannweite jeweils von 0 bis 10 entsprechend keine bis extrem/sehr starke Symptome). Diese Werte entsprechen einer mittleren bis leichten Symptomatik. Daher wird der Endpunkt Symptomatik (NTDT-PRO) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

#### ***Beta-Thalassämie bedingte Symptomatik (PGIS, PGIC)***

Der mediane Wert des PGIS, der die Schwere der Symptomatik auf einer Skala von 0 „keine Symptome“ bis 10 „sehr schwere Symptome“ angibt, lag zu Studienbeginn bei circa 4, entsprechend einer mittleren bis leichten Symptomatik. Daher wird der Endpunkt Beta-Thalassämie bedingte Symptomatik (ermittelt über den PGIS und den PGIC) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Luspatercept vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Luspatercept vs. Placebo Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: -	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
NTDT-PRO (Woche 24; Verbesserung)		
Müdigkeit/Schwäche	35,5 % vs. 17,9 % RR: 2,06 [1,02; 4,17] RR: 0,49 [0,24; 0,98] <sup>c</sup> p = 0,043	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>d</sup>
Kurzatmigkeit	27,6 % vs. 10,3 % RR: 2,87 [1,09; 7,59] RR: 0,35 [0,13; 0,92] <sup>c</sup> p = 0,033	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>d</sup>
Beta-Thalassämie bedingte Symptomatik (Verbesserung)		
PGIS (Woche 24)	30,3 % vs. 10,3 % RR: 3,08 [1,19; 7,95] RR: 0,32 [0,13; 0,84] <sup>c</sup> p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI <sub>o</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
PGIC (Woche 48)	52,1 % vs. 7,5 % RR: 7,08 [2,29; 21,87] RR: 0,14 [0,05; 0,44] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>o</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Transfusionsvermeidung ≥ 48 Wochen (Woche 48)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Verbesserung)</b>		
FACIT-F Gesamtscore (Woche 48)	12,2 % vs. 2,5 % RR: 4,99 [0,67; 36,94] p = 0,116	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SF-36v2 (Woche 48)		
körperlicher Summenscore (PCS)	6,8 % vs. 5,1 % RR: 1,31 [0,27; 6,26] p = 0,736	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Luspatercept vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Luspatercept vs. Placebo Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
psychischer Summenscore (MCS)	15,1 % vs. 2,6 % RR: 5,93 [0,79; 44,22] p = 0,083	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs		
Vorhergehende Splenektomie		
ja	8,8 % vs. 38,5 % HR: 0,08 [0,02; 0,37] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
nein	12,9 % vs. 8,7 % HR: 1,18 [0,25; 5,62] p = 0,832	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	28,1 % vs. 24,5 % HR: 1,07 [0,54; 2,14] p = 0,842	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	3,1 % vs. 8,2 % HR: 0,29 [0,06; 1,34] p = 0,092	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Knochenschmerzen	36,5 % vs. 6,1 % HR: 7,11 [2,18; 23,15] HR: 0,14 [0,04; 0,46] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MCS: mental component summary; NTDT-PRO: Nontransfusion-Dependent Thalassaemia-Patient Reported Outcomes; PCS: Physical Component Summary; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PGIS (Woche 24): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß gering</li> <li>▪ PGIC (Woche 48): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich</li> </ul>	-
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUEs                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ vorhergehende Splenektomie ja: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß erheblich</li> </ul> </li> </ul>	-
-	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Knochenschmerzen (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>
Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung liegen keine geeigneten Daten vor.	
PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts jedoch unterschiedlichen Ausmaßes. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für die beiden Endpunkte zur Beta-Thalassämie bedingten Symptomatik (PGIC, PGIS) jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen. Bei der Gesamtinterpretation muss jedoch berücksichtigt werden, dass bei einem Teil der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn lediglich eine geringe Symptomatik vorlag und diese potenziell keine messbare symptomatische Verbesserung erreichen konnten. Weiterhin liegt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit erheblichem Ausmaß bei SUEs nur für Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Splenektomie vor. Es lässt sich nicht ausschließen, dass die SUEs auch Ereignisse umfassen, die auf die Symptomatik bzw. Folgekomplikationen der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Demgegenüber steht ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß bei dem UE Knochenschmerzen. Dieser negative Effekt stellt die positiven Effekte jedoch nicht vollständig infrage.



Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit Anämie, die mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Luspatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Anämie, die mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist <sup>b</sup>	eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie <sup>c</sup>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen <sup>d</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und für eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht infrage kommen.  c. Es wird davon ausgegangen, dass Erythrozytentransfusionen und Chelattherapie, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Gründe sind zu dokumentieren.  d. In die Studie BEYOND wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Celgene. A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study To Determine The Efficacy And Safety Of Luspatercept (Ace-536) Versus Placebo In Adults With Non-Transfusion Dependent Beta (B)-Thalassemia (THE BEYOND STUDY); study ACE-536-B-THAL-002; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
3. Celgene. A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) versus Placebo in Adults with Non Transfusion Dependent Beta ( $\beta$ )-Thalassemia [online]. [Zugriff: 17.04.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003225-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003225-33).
4. Celgene. A Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept in Adults With Non Transfusion Dependent Beta ( $\beta$ )-Thalassemia [online]. 2022 [Zugriff: 17.04.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342404>.
5. Taher AT, Cappellini MD, Kattamis A et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassaemia (BEYOND): a phase 2, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet Haematology 2022; 9(10): e733-e744. [https://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00208-3](https://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00208-3).
6. Bristol-Myers Squibb. Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 29.03.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Beta Thalassämie Leitlinie [online]. 2022 [Zugriff: 20.02.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@guideline/html/index.html>.
8. Taher A, Vichinsky E, Musallam K et al. Guidelines for the Management of non transfusion dependent Thalassaemia (NTDT), 2nd Edition [online]. 2017 [Zugriff: 20.02.2023]. URL: <https://thalassaemia.org.cy/wp-content/uploads/2017/10/NTDT-final-combined-1.pdf>.
9. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien [online]. 2022 [Zugriff: 20.02.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-029I\\_S2k\\_Diagnostik-Therapie-der-sekundaeren-Eisenueberladung-bei-Patienten-mit-angeborenen-Anaemien\\_2022-03\\_1.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-029I_S2k_Diagnostik-Therapie-der-sekundaeren-Eisenueberladung-bei-Patienten-mit-angeborenen-Anaemien_2022-03_1.pdf).

10. Taher A, Viprakasit V, Cappellini MD et al. Development of a patient-reported outcomes symptom measure for patients with nontransfusion-dependent thalassemia (NTDT-PRO). *Am J Hematol* 2019; 94(2): 171-176.
11. Taher A, Cappellini MD, Viprakasit V et al. Validation of a patient-reported outcomes symptom measure for patients with nontransfusion-dependent thalassemia (NTDT-PRO). *Am J Hematol* 2019; 94(2): 177-183.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 29.06.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_dwa-entwurf-fuer-version-6-0\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf).
14. Hien P, Morr H. [Six-minute walk test in chronic lung and heart disease - technical aspects, interpretation, limitations]. *Pneumologie* 2002; 56(9): 558-566. <https://dx.doi.org/10.1055/s-2002-33850>.
15. Laboratories ATSCoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1): 111-117. <https://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Luspatercept*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
luspatercept OR ACE-536

##### **2. EU Clinical Trials Register**

*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
luspatercept* OR ACE-536 OR ACE536 OR (ACE 536)

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
luspatercept OR ACE-536 OR ACE536 OR ACE 536

## I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

### Endpunkte zu Nebenwirkungen

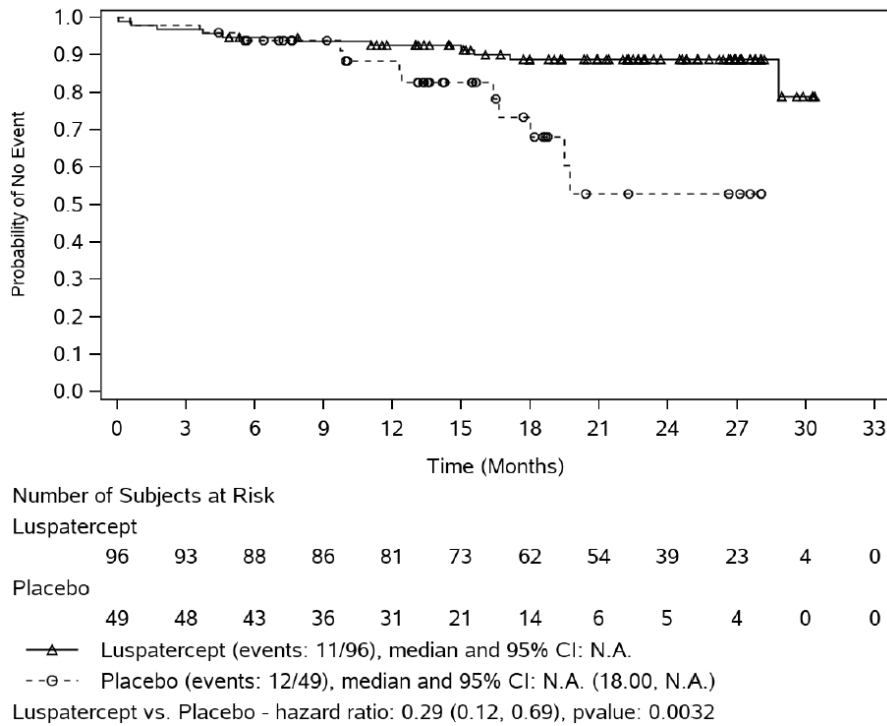


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs aus der Studie BEYOND

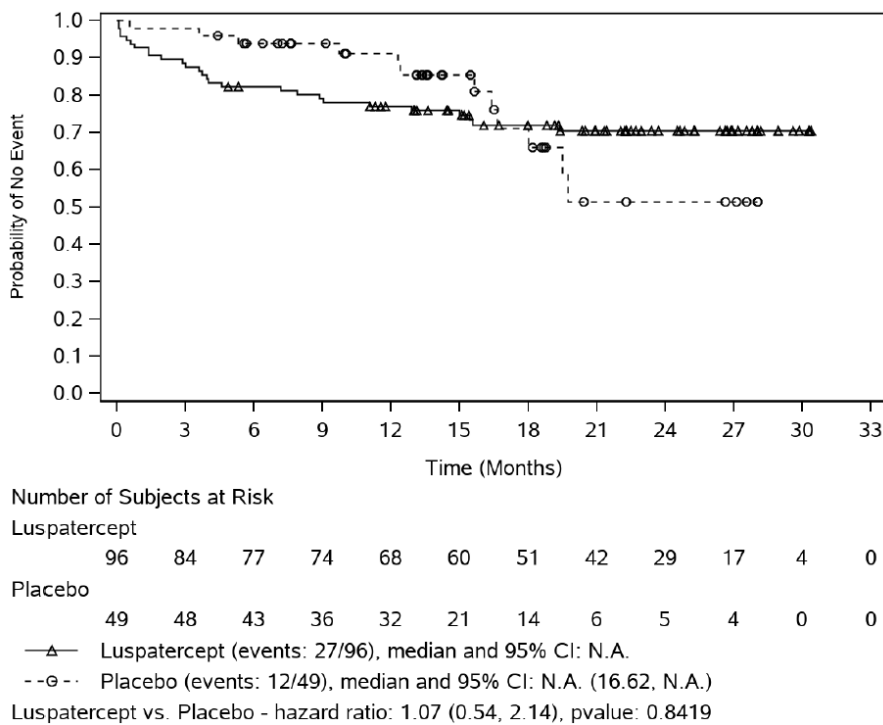
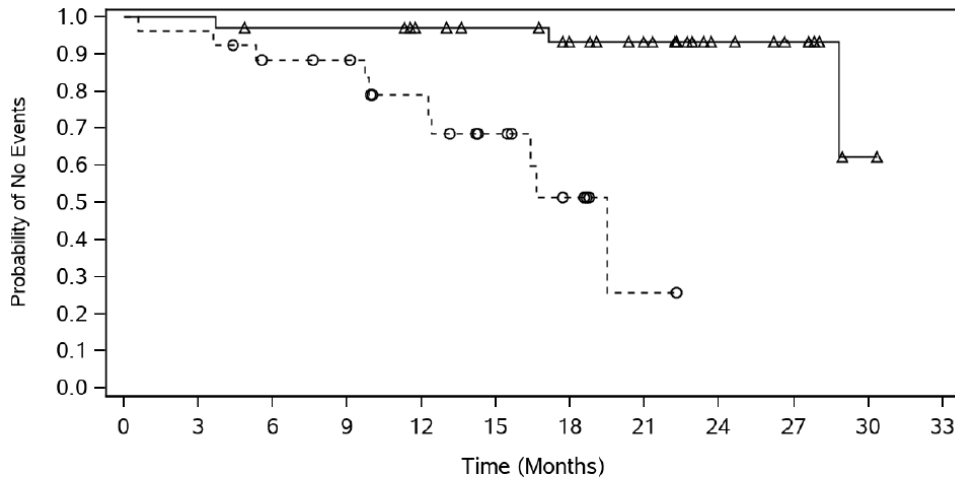


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) aus der Studie BEYOND



Number of Subjects at Risk

Luspatercept

34 34 32 32 29 27 23 19 10 7 1 0

Placebo

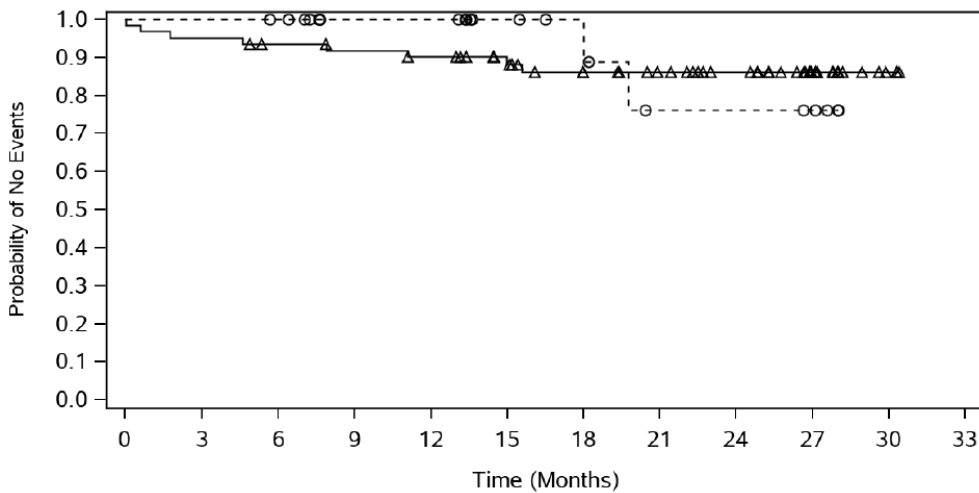
26 25 21 20 15 10 5 1 0 0 0 0

—▲— Luspatercept (events: 3/34), median and 95% CI: N.A. (28.81, N.A.)

-○- Placebo (events: 10/26), median and 95% CI: 19.48 (12.42, N.A.)

Luspatercept vs. Placebo - hazard ratio: 0.08 (0.02, 0.37), pvalue: <0.0001

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs aus der Studie BEYOND;  
Subgruppe mit vorhergehender Splenektomie



Number of Subjects at Risk

Luspatercept

62 59 56 54 52 46 39 35 29 16 3 0

Placebo

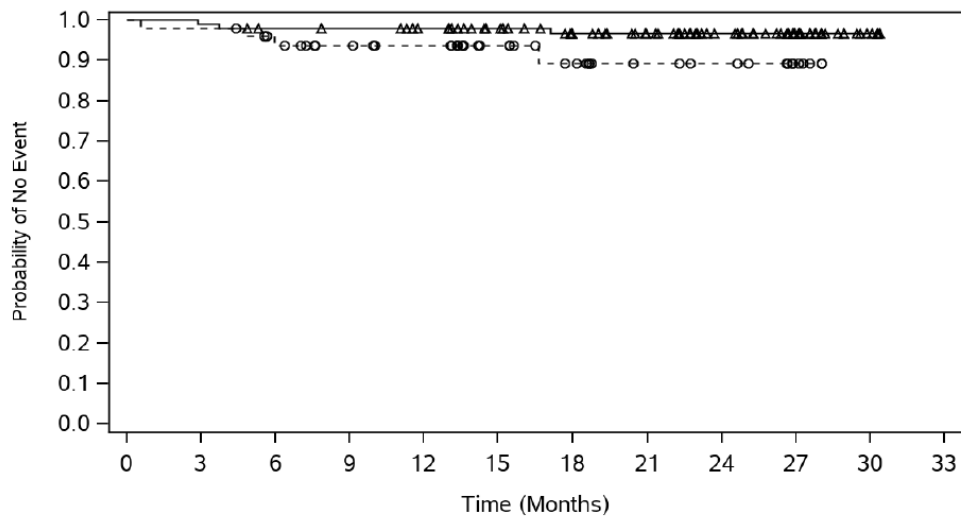
23 23 22 16 16 11 9 5 5 4 0 0

—▲— Luspatercept (events: 8/62), median and 95% CI: N.A.

-○- Placebo (events: 2/23), median and 95% CI: N.A. (18.00, N.A.)

Luspatercept vs. Placebo - hazard ratio: 1.18 (0.25, 5.62), pvalue: 0.8315

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs aus der Studie BEYOND;  
Subgruppe ohne vorhergehende Splenektomie



Number of Subjects at Risk

Luspatercept

96 95 92 91 87 79 68 60 44 27 5 0

Placebo

49 48 43 38 35 25 19 13 11 5 0 0

—▲— Luspatercept (events: 3/96), median and 95% CI: N.A.

--○-- Placebo (events: 4/49), median and 95% CI: N.A.

Luspatercept vs. Placebo - hazard ratio: 0.29 (0.06, 1.34), pvalue: 0.0923

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs aus der Studie BEYOND

## I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, / und SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.



Tabelle 19: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Luspatercept N = 96	Placebo N = 49
<b>BEYOND</b>		
<b>Gesamtrate UEs<sup>c</sup></b>	96 (100,0)	48 (98,0)
Muskuloskeletal and connective tissue disorders	76 (79,2)	28 (57,1)
Bone pain	35 (36,5)	3 (6,1)
Arthralgia	28 (29,2)	7 (14,3)
Back pain	27 (28,1)	5 (10,2)
Pain in extremity	16 (16,7)	5 (10,2)
Myalgia	11 (11,5)	5 (10,2)
Infections and infestations	71 (74,0)	33 (67,3)
Upper respiratory tract infection	20 (20,8)	11 (22,4)
Pharyngitis	19 (19,8)	7 (14,3)
Influenza	12 (12,5)	5 (10,2)
Gastroenteritis	10 (10,4)	3 (6,1)
Rhinitis	8 (8,3)	5 (10,2)
Tonsillitis	2 (2,1)	6 (12,2)
General disorders and administration site conditions	53 (55,2)	22 (44,9)
Fatigue	16 (16,7)	10 (20,4)
Influenza like illness	16 (16,7)	3 (6,1)
Pyrexia	14 (14,6)	9 (18,4)
Asthenia	13 (13,5)	5 (10,2)
Gastrointestinal disorders	47 (49,0)	22 (44,9)
Diarrhoea	16 (16,7)	6 (12,2)
Toothache	12 (12,5)	1 (2,0)
Nausea	10 (10,4)	6 (12,2)
Abdominal pain	9 (9,4)	5 (10,2)
Nervous system disorders	44 (45,8)	16 (32,7)
Headache	29 (30,2)	10 (20,4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	40 (41,7)	15 (30,6)
Oropharyngeal pain	19 (19,8)	6 (12,2)
Cough	17 (17,7)	1 (2,0)
Vascular disorders	37 (38,5)	10 (20,4)
Prehypertension	22 (22,9)	7 (14,3)
Hypertension	19 (19,8)	1 (2,0)
Injury, poisoning and procedural complications	26 (27,1)	7 (14,3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	26 (27,1)	5 (10,2)

Tabelle 19: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Luspatercept N = 96	Placebo N = 49
Reproductive system and breast disorders	24 (25,0)	6 (12,2)
Menstruation irregular	12 (12,5)	3 (6,1)
Metabolism and nutrition disorders	23 (24,0)	13 (26,5)
Iron overload	10 (10,4)	5 (10,2)
Psychiatric disorders	17 (17,7)	2 (4,1)
Insomnia	11 (11,5)	1 (2,0)
Blood and lymphatic system disorders	14 (14,6)	7 (14,3)
Eye disorders	13 (13,5)	4 (8,2)
Investigations	13 (13,5)	4 (8,2)
Ear and labyrinth disorders	12 (12,5)	7 (14,3)
Cardiac disorders	11 (11,5)	9 (18,4)
Palpitations	6 (6,3)	6 (12,2)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 10\%</math> der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>c. Ereignisse, die ab dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis 9 Wochen nach der letzten Dosis auftraten, ggf. auch über Woche 48 hinaus</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 20: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Luspatercept N = 96	Placebo N = 49
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>BEYOND</b>		
<b>Gesamtrate SUEs<sup>c</sup></b>	11 (11,5)	12 (24,5)
Injury, poisoning and procedural complications	5 (5,2)	1 (2,0)
Traumatic fracture	5 (5,2)	1 (2,0)
Infections and infestations	2 (2,1)	6 (12,2)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 5\%</math> der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>c. Ereignisse, die ab dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis 9 Wochen nach der letzten Dosis auftraten, ggf. auch über Woche 48 hinaus</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 21: Häufige schwere UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Luspatercept N = 96	Placebo N = 49
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>BEYOND</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs<sup>c</sup> (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	27 (28,1)	12 (24,5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (7,3)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	5 (5,2)	0 (0)
Infections and infestations	1 (1,0)	6 (12,2)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 5\%</math> der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 23.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>c. Ereignisse, die ab dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis 9 Wochen nach der letzten Dosis auftraten, ggf. auch über Woche 48 hinaus</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 22: Abbruch wegen UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Luspatercept N = 96	Placebo N = 49
<b>BEYOND</b>		
<b>Gesamtrate Abbruch wegen UEs</b>	3 (3,1)	4 (8,2)
Blood and lymphatic system disorders	2 (2,1)	0 (0)
Extramedullary haemopoiesis	1 (1,0)	0 (0)
Haemolytic anaemia	1 (1,0)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	0 (0)	2 (4,1)
Asthenia	0 (0)	1 (2,0)
Fatigue	0 (0)	1 (2,0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0)	2 (4,1)
Diffuse large B-cell lymphoma	0 (0)	1 (2,0)
Hepatocellular carcinoma	0 (0)	1 (2,0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1,0)	0 (0)
Arthralgia	1 (1,0)	0 (0)
Lupus-like syndrome	1 (1,0)	0 (0)
Nervous system disorders	1 (1,0)	0 (0)
Spinal cord compression	1 (1,0)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1,0)	0 (0)
Pulmonary arterial hypertension	1 (1,0)	0 (0)
Vascular disorders	0 (0)	1 (2,0)
Hypotension	0 (0)	1 (2,0)
a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

## I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (Gesamthospitalisierung)

Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Luspatercept		Placebo		Luspatercept vs. Placebo HR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>BEYOND</b>					
<b>Morbidität</b>					
Gesamthospitalisierung	96	n. e. [125,29; n. b.]; 16 (16,7)	49	n. e. [84,71; n. b.]; 12 (24,5)	0,50 [0,23; 1,08]; 0,070
<p>a. Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Baseline-Hb-Wert und Baseline-NTDT-PRO-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche</p> <p>b. Log-Rank-Test stratifiziert nach Baseline-Hb-Wert und Baseline-NTDT-PRO-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

## I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

### *Dosisreduktion und Dosisverzögerung*

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

*Ist der Hb-Wert ohne Transfusion für mindestens 3 Wochen  $\geq 11,5$  g/dl, sollte mit der nächsten Dosis gewartet werden, bis der Hb-Wert  $\leq 11,0$  g/dl ist. Kommt es gleichzeitig zu einem schnellen Anstieg des Hb-Werts im Vergleich zum Vordosis-Hb-Wert ( $> 2$  g/dl innerhalb von 3 Wochen ohne Transfusion), ist nach der Dosisverzögerung eine Dosisreduktion um eine Stufe zu erwägen (siehe Fachinformation für Luspatercept (Reblozyl®) oder Modul 3 C). Die Dosis darf nicht unter 0,6 mg/kg gesenkt werden.*

### *Dosisänderung aufgrund von Nebenwirkungen*

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

### Tabelle 1-13: Anweisungen für Dosisänderungen

Tabelle 1-13: 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"><li>• Behandlung unterbrechen</li><li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis nach Besserung der Nebenwirkung oder Rückbildung zum Ausgangsniveau</li></ul>
Hypertonie Grad $\geq 3$ (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Behandlung unterbrechen</li><li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit einer reduzierten Dosis gemäß der Anleitung zur Dosisreduktion, sobald der Blutdruck eingestellt ist</li></ul>
Andere persistierende Nebenwirkungen Grad $\geq 3$ (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Behandlung unterbrechen</li><li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis oder einer reduzierten Dosis gemäß der Anleitung zur Dosisreduktion nach Besserung der Nebenwirkung oder Rückbildung zum Ausgangsniveau</li></ul>
Herde extramedullärer Hämatopoese (EMH), die schwerwiegende Komplikationen verursachen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Behandlung abbrechen</li></ul>

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

### Versäumte Dosen

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

### Patient:innen mit Verlust des Ansprechens

*Wenn Patient:innen nicht mehr auf Reblozyl® ansprechen, sollten die ursächlichen Faktoren (z. B. ein Blutungsereignis) überprüft werden. Wenn typische Ursachen für einen Verlust des hämatologischen Ansprechens ausgeschlossen wurden, ist eine Dosiserhöhung, wie oben beschrieben, zu erwägen (siehe Fachinformation für Luspatercept (Reblozyl®) oder Modul 3 C).*

### Behandlungsabbruch

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

## **Gegenanzeigen**

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

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

### *Rückverfolgbarkeit*

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

### *Thromboembolische Ereignisse*

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

### *Herde extramedullärer Hämatopoese*

*Bei Patient:innen mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie wurden bei 6,3 % (6/96) der in der pivotalen Studie mit Luspatercept behandelten Patient:innen EMH-Herde festgestellt. Eine Rückenmarkskompression aufgrund von EMH-Herden trat bei 1,0 % (1/96) der mit Luspatercept behandelten Patient:innen auf. Im offenen Teil der Studie*



wurden bei 2 weiteren Patient:innen EMH-Herde festgestellt, somit bei insgesamt 8/134 (6,0 %) der Patient:innen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patient:innen mit EMH-Herden kann es während der Behandlung zu einer Verschlimmerung dieser Herde und zu Komplikationen kommen. Die Anzeichen und Symptome können je nach anatomischer Lokalisation variieren. Die Patient:innen sollten zu Beginn und während der Behandlung auf Symptome und Anzeichen von EMH-Herden oder auf durch EMH-Herde bedingte Komplikationen überwacht und entsprechend den klinischen Leitlinien behandelt werden. Bei schwerwiegenden Komplikationen durch EMH-Herde muss die Behandlung mit Luspatercept abgebrochen werden.

#### *Erhöhter Blutdruck*

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

#### *Traumatische Frakturen*

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

#### *Natriumgehalt*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Weitere ausführliche Informationen sind Modul 3 C Abschnitt 3.4 sowie der aktuellen Fach- und Gebrauchsinformation für Luspatercept (Reblozyl®) zu entnehmen.

*Gemäß Risikomanagementplan wurden bzgl. der Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit (Sicherheitsbedenken) zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung durch-geführt:*

- *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. “*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.11
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.18</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.11
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.16

## II **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.7
---	------

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EK	Erythrozytenkonzentrat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
KI	Konfidenzintervall
NTDT	Non-Transfusion-dependent Beta-Thalassemia (nicht transfusionsabhängige Beta-Thalassämie)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
TE	Transfusionseinheit

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die Erkrankung der Beta-Thalassämie nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Luspatercept. Demnach wird Luspatercept im vorliegenden Anwendungsgebiet angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Anämie, die mit einer nicht transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (NTDT) verbunden ist [1]. Seitens des G-BA wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und für eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht infrage kommen. Zur Zielpopulation gehören laut pU Patientinnen und Patienten mit Beta-Thalassämie, die auf unregelmäßige EK-Transfusionen angewiesen sind.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Derzeit kommen dem pU zufolge für die symptomatische Behandlung der NTDT nur eine unregelmäßige Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionstherapie, in der Regel in Kombination mit Eisenchelatoren, sowie weitere symptomspezifische Therapien infrage.

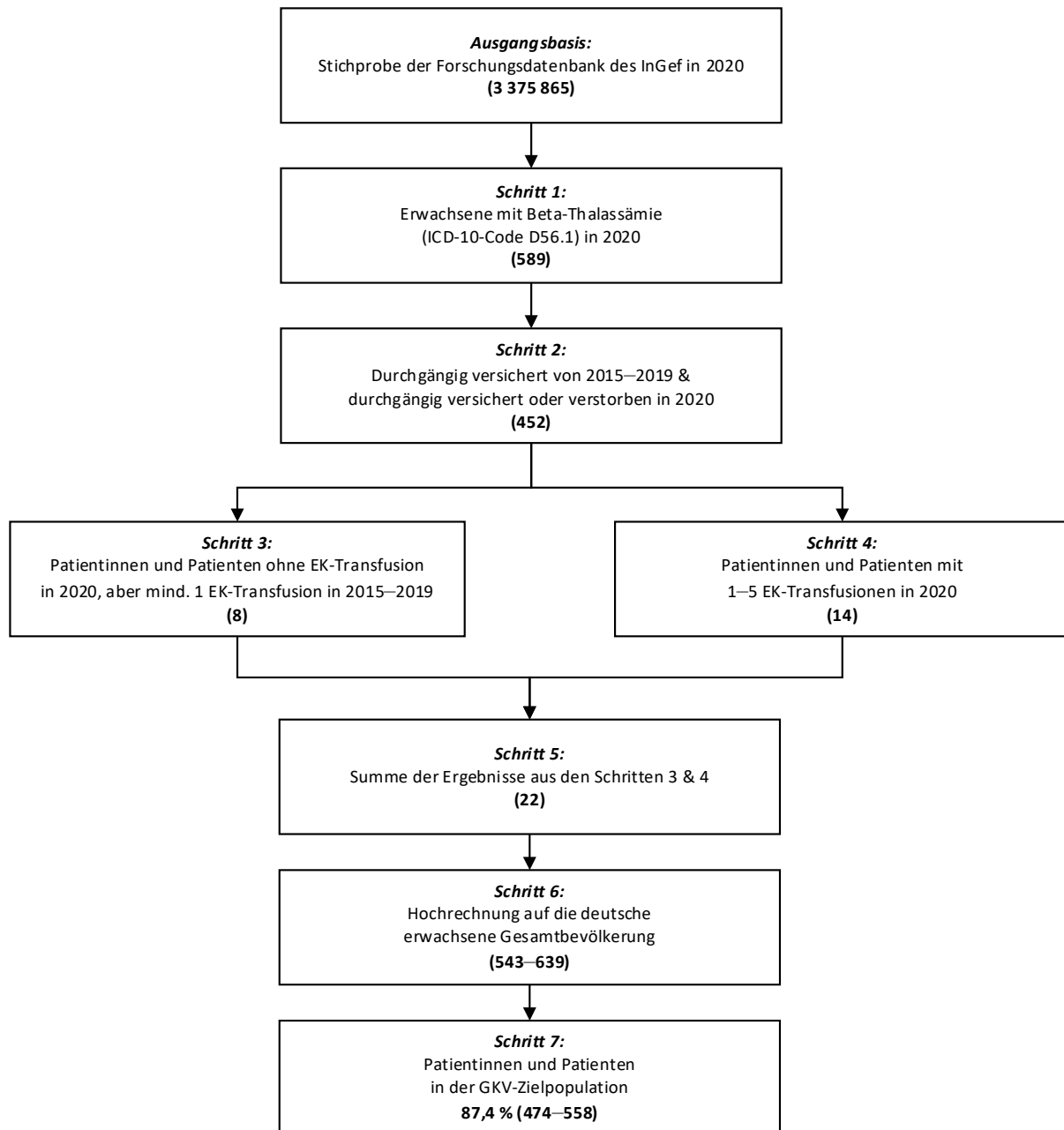
Laut pU besteht ein hoher ungedeckter Bedarf an einem Arzneimittel, das zu einer besseren Kontrolle der Erkrankung, insbesondere der Anämie, führt und Folgekomplikationen frühzeitig vorbeugt sowie die Lebensqualität verbessert.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.





Angabe der Anzahl an Personen für den jeweiligen Schritt in Klammern

EK: Erythrozytenkonzentrat; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; NTDT: nicht transfusionsabhängige Beta-Thalassämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### **Ausgangsbasis: Stichprobe der Forschungsdatenbank des InGef in 2020**

Die Grundlage bildet eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) (Beobachtungszeitraum 2015

bis 2020, ca. 4,8 Millionen Versicherte) [2]. Die Datenbank des InGef enthält anonymisierte Routinedaten von ca. 8 Millionen Versicherten verschiedener deutscher Krankenkassen – vorwiegend Betriebs- und Innungskrankenkassen [2]. Aus dieser Datenbank wurde der Analyse zufolge eine nach Alters- und Geschlechtsangaben in Bezug zur deutschen Bevölkerung repräsentative Stichprobe aus erwachsenen Versicherten (N = 3 375 865) gezogen, die im Jahr 2020 durchgängig (bzw. bis zum Tod im Jahr 2020) versichert waren [2].

### **Schritt 1: Erwachsene mit Beta-Thalassämie (ICD-10-Code D56.1) in 2020**

Zunächst wurde die Stichprobe anhand des Diagnosecodes D56.1 (Beta-Thalassämie) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), auf Patientinnen und Patienten eingegrenzt, die im Auswertungsjahr 2020 mindestens 1-mal diesen Diagnosecode aufwiesen.

Für das Jahr 2020 wurden 589 Patientinnen und Patienten mit dem Diagnosecode D56.1 in der Stichprobe identifiziert [2].

### **Schritt 2: Durchgängig versichert von 2015–2019 & durchgängig versichert oder verstorben in 2020**

NTDT-Patientinnen und -Patienten erhalten dem pU zufolge nur unregelmäßig EK-Transfusionen. Ein Zeitraum von 5 Jahren kann laut pU als ausreichend lang betrachtet werden, um Aussagen über die Transfusionshäufigkeit von NTDT-Patientinnen und -Patienten treffen zu können.

Von den 589 prävalenten Patientinnen und Patienten (siehe Schritt 1) waren 452 Patientinnen und Patienten in den 5 Jahren vor dem Betrachtungsjahr (2015 bis 2019) durchgehend versichert und in 2020 entweder durchgängig versichert oder verstorben.

### **Schritte 3 und 4: Patientinnen und Patienten mit therapiebedürftiger Anämie bei NTDT**

Der pU operationalisiert die Therapiebedürftigkeit einer Anämie bei NTDT über mindestens 1 EK-Transfusion im Zeitraum der Jahre 2015 bis 2019, jedoch nicht im Jahr 2020 (Schritt 3), oder 1 bis 5 EK-Transfusionen im Jahr 2020 (Schritt 4), da dem pU zufolge Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet nur vereinzelt oder unregelmäßig EK-Transfusionen erhalten (in besonderen Lebensphasen oder klinischen Situationen).

Die EK-Transfusion wurde anhand des Vorliegens des Operationen-und-Prozedurenschlüssel(OPS)-Codes 8-800.c0 „Transfusion von Blutzellen: Transfusion von Vollblut, Erythrozytenkonzentrat und Thrombozytenkonzentrat: Erythrozytenkonzentrat: 1 TE bis unter 6 TE“ oder der Sonder-Pharmazentralnummer (PZN) 02567484 „Erythrozytenkonzentrate ohne PZN“ operationalisiert.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten ohne EK-Transfusion in 2020, aber mind. 1 EK-Transfusion in 2015–2019**

In Schritt 3 wird eine Anzahl von insgesamt 8 Patientinnen und Patienten bestimmt, die im Jahr 2020 keine EK-Transfusion erhielten, jedoch mindestens 1 EK-Transfusion in den Jahren 2015 bis 2019 erhalten haben.

### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit 1–5 EK-Transfusionen in 2020**

Zudem ermittelt der pU insgesamt 14 Patientinnen und Patienten, die 1 bis 5 EK-Transfusionen innerhalb von 24 Wochen (ausgehend von jeder einzelnen Transfusion) im Jahr 2020 erhalten haben.

### **Schritt 5: Summe der Ergebnisse aus den Schritten 3 & 4**

Der pU summiert die Ergebnisse aus den Schritten 3 und 4 und gibt als Ergebnis eine Anzahl von 22 Patientinnen und Patienten an.

### **Schritt 6: Hochrechnung auf die deutsche erwachsene Gesamtbevölkerung**

Zunächst rechnet der pU die Patientenzahl aus Schritt 1 auf Basis der Anzahl der Erwachsenen in der Bevölkerung Deutschlands in Höhe von 69 411 087 für das Jahr 2020 hoch [3]. Demnach ergibt sich eine Anzahl von 11 154 bis 13 126 (95 %-Konfidenzintervall [KI] nach Clopper-Pearson) erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Beta-Thalassämie in Deutschland im Jahr 2020.

Anschließend berechnet der pU auf Basis der Anzahl von 22 Patientinnen und Patienten aus Schritt 5 (Summe der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit therapiebedürftiger Anämie bei NTDT) den Anteil an der Anzahl von 452 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Beta-Thalassämie aus Schritt 2. Als Ergebnis gibt der pU einen Anteilswert von 4,87 % an.

Den Anteilswert von 4,87 % wendet der pU auf die oben genannte Spanne der Anzahl von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Beta-Thalassämie in Deutschland im Jahr 2020 (11 154 bis 13 126) an und ermittelt somit eine Spanne von insgesamt 543 bis 639 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Anämie, die mit einer NTDT verbunden ist.

### **Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,4 % ermittelt der pU eine Anzahl von 474 bis 558 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [4,5].

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation rechnerisch nachvollziehbar, jedoch aus methodischen Gründen mit Unsicherheit behaftet.

Der pU gibt an, dass sich das vorliegende Anwendungsgebiet auf die Anämie bei NTDT bei Erwachsenen bezieht und schließt somit Patientinnen und Patienten ein, die nicht auf lebenslange regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen sind, sondern unregelmäßige oder, in bestimmten Lebensphasen oder klinischen Situationen, gehäuft EK-Transfusionen in einem begrenzten Zeitraum erhalten. Über die Routinedatenanalyse erfasst der pU u. a. Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2020 maximal 5 EK-Transfusionen innerhalb von 24 Wochen (ausgehend von jeder einzelnen Transfusion) erhalten haben. Die Operationalisierung von behandlungsbedürftiger nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie über eine bestimmte Spanne an EK-Transfusionen führt zur Unsicherheit. Beispielsweise ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die lediglich für einen Teil des Betrachtungsjahrs nicht transfusionsabhängig waren und für diesen Zeitraum auch Teil der Zielpopulation sind. Weiterhin ist unklar, ob z. B. bei einer einzigen EK-Transfusion innerhalb mehrerer Jahre (siehe Schritt 3) weiterhin von einer Therapiebedürftigkeit in einem einzelnen Betrachtungsjahr ausgegangen werden kann.

Dem pU zufolge unterliegt die Angabe der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aufgrund der geringen Patientenzahl, möglicher Kodierfehler und der generell limitierten Datenlage zu dieser Patientengruppe einer gewissen Unsicherheit.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz und Prävalenz der Beta-Thalassämie in den nächsten 5 Jahren konstant bleiben. Er weist jedoch auch auf Unsicherheiten (im Sinne einer möglichen Unterschätzung) hinsichtlich eines möglichen migrationsbedingten Bevölkerungszuwachses hin.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Luspatercept	Erwachsene mit Anämie, die mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist <sup>b</sup>	474–558	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheit behaftet. Dies ist insbesondere durch die Operationalisierung von behandlungsbedürftiger nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie über eine bestimmte Spanne an EK-Transfusionen begründet.

a. Angabe des pU

b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und für eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht infrage kommen.

EK: Erythrozytenkonzentrat; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie

Der pU liefert keine Angaben zu den Gesamtkosten der Kombination aus EK-Transfusions- und Chelattherapie, jedoch zu den separaten Komponenten (siehe folgende Absätze).

Der pU benennt für die Chelattherapie zusätzlich zum Wirkstoff Deferoxamin, für den er Kostenangaben liefert, zunächst die Wirkstoffe Deferipron und Deferasirox. Deferipron ist jedoch nicht zugelassen für das vorliegende Anwendungsgebiet [6] und wird daher nicht vom pU betrachtet. Dies ist nachvollziehbar. Für Deferasirox gibt der pU an, dass dieser Wirkstoff bei NTDT nur zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung angezeigt ist, wenn Deferoxamin kontraindiziert oder unangemessen ist. Dies ist jedoch kein nachvollziehbarer Grund, die Kosten für Deferasirox nicht darzustellen. Deferasirox ist nicht explizit von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgeschlossen und kann bei einem Teil der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Anämie, die mit einer NTDT verbunden ist, unter Beachtung der Zulassung [7] angewendet werden.

Darüber hinaus geht der pU bei der bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit EK von einer patientenindividuellen Behandlung und somit von patientenindividuell unterschiedlichen Kosten aus. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zur EK-Transfusionstherapie in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

Zum Verbrauch und zu den Kosten macht der pU für Luspatercept jeweils Angaben sowohl für das 1. Therapiejahr als auch je Folgejahr. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben je Folgejahr dargestellt und bewertet. Der Grund hierfür ist, dass es sich um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlicher Therapie handelt.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Der pU geht für Luspatercept und für Deferoxamin – in Übereinstimmung mit den Fachinformationen [1,8] – von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Laut pU wird Luspatercept 1-mal alle 3 Wochen als subkutane Injektion verabreicht. Der pU setzt für die Kostenberechnung eine Anzahl von 17,4 Behandlungstagen pro Jahr an.

Der Fachinformation für Luspatercept [1] ist zu entnehmen, dass in Abhängigkeit vom Hämoglobinwert ggf. längere behandlungsfreie Intervalle zwischen den Behandlungen

empfohlen werden, wodurch – wie vom pU korrekt angemerkt – eine geringere Anzahl an Behandlungen pro Jahr möglich ist.

Deferoxamin wird an 5 bis 7 Tagen pro Woche über einen Zeitraum von 8 bis 12 Stunden oder über einen Zeitraum von 24 Stunden als langsame subkutane Infusion verabreicht [8]. Der pU ermittelt auf dieser Basis eine Spanne von 260,7 bis 365 Behandlungstagen pro Jahr. Der pU adressiert nicht, ob und inwieweit bei einer Behandlung mit Deferoxamin – wie bei Luspatercept – längere behandlungsfreie Intervalle zwischen den Behandlungen auftreten können.

## **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Luspatercept und Deferoxamin pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [1,8].

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe für Luspatercept entsprechen der Spanne aus minimaler und maximaler Erhaltungsdosis gemäß Fachinformation (0,6 mg/kg bis 1,25 mg/kg Körpergewicht) [1]. Für Deferoxamin veranschlagt der pU die durchschnittliche Tagesdosis, die laut Fachinformation in der Regel zwischen 20 mg/kg und 60 mg/kg Körpergewicht liegt [8].

Der Verbrauch von Luspatercept und Deferoxamin richtet sich nach dem Körpergewicht [1,8]. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht für Erwachsene gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 in Höhe von 77 kg zugrunde [9]. Mittlerweile sind die Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2021 verfügbar [10]. Denen zufolge liegt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77,7 kg. Dies hat jedoch unter Berücksichtigung von Verwurf keine Auswirkungen auf die vom pU berechnete Spanne der Arzneimittelkosten.

## **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Luspatercept und Deferoxamin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2023 wieder.

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für Luspatercept veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Es ist zu beachten, dass gemäß Fachinformation [1] vor jeder Anwendung von Luspatercept der Hämoglobinspiegel bestimmt werden muss.

Für Deferoxamin gibt der pU an, dass zusätzlich notwendige GKV-Leistungen durch die Bereitstellung einer Infusionspumpe anfallen. Beispielfhaft benennt der pU die

Infusionspumpe FOLFusor SV 4 (PZN: 09717461, Hilfsmittel-Nr. 03.29.07.0074), welche zur 1-maligen Verwendung bestimmt und laut Hersteller ausdrücklich für die Verabreichung von Deferoxamin getestet ist [11]. Eine allgemeingültige Bezifferung der Kosten ist laut pU aufgrund individueller und nicht öffentlicher Verträge zwischen Leistungserbringern und Kostenträgern nicht möglich. Darüber hinaus fallen keine Kosten für eine Infusionspumpe zur 1-maligen Verwendung an, wenn Applikationssysteme verwendet werden, die für einen längerfristigen Einsatz bestimmt sind. Gemäß Fachinformation [8] können intravenöse Infusionssysteme zur Implantation verwendet werden. Insgesamt können daher die Kosten auch niedriger liegen als der Betrag von 174,23 €, die der pU pro Infusionspumpe und pro Behandlung veranschlagt.

Für Luspatercept und Deferoxamin veranschlagt der pU Kosten in Höhe von 100 € bzw. 54 € für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe 1-mal je applikationsfertige Einheit. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung für Luspatercept abweichen [12,13].

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Luspatercept Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 44 479,62 € bis 85 555,63 €. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die angegebenen Arzneimittelkosten für Luspatercept sind für die vom pU veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [12,13]. Es ist zu beachten, dass zusätzlich Kosten für die wiederholte Bestimmung des Hämoglobinspiegels anfallen. Bei längeren behandlungsfreien Intervallen zwischen den Behandlungen können geringere Kosten entstehen (siehe Abschnitt II 2.1). Da seitens des G-BA davon ausgegangen wird, dass EK-Transfusionen und Chelattherapie, sofern indiziert, auch bei einer Behandlung mit Luspatercept durchgeführt werden, fallen ggf. für Luspatercept weitere Kosten für diese zusätzlichen Therapien an.

Für die bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit EK gibt der pU korrekt an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

Für die Chelattherapie mit Deferoxamin an 5 bis 7 Tagen pro Woche ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 77 911,24 € bis 134 859,47 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Die vom pU angegebenen Spannen für Arzneimittelkosten sowie Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die von ihm veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können niedriger liegen als vom pU angegeben. Die Jahrestherapiekosten für die Chelattherapie fallen



niedriger als vom pU angegeben, wenn Patientinnen und Patienten mit Deferasirox unter Beachtung der Zulassung behandelt werden.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Luspatercept	Erwachsene mit Anämie, die mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	42 739,62– 83 815,63	0	1740,00	44 479,62– 85 555,63	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel. Es fallen Kosten für die wiederholte Bestimmung des Hämoglobinspiegels an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen. Bei längeren behandlungsfreien Intervallen zwischen den Behandlungen können geringere Kosten entstehen. Ggf. fallen weitere Kosten für EK-Transfusionen und eine Chelattherapie an.
eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie						Die Kosten für die bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit EK sind patientenindividuell unterschiedlich.
bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit EK		patienten-individuell	nicht zutreffend	nicht zutreffend	patienten-individuell	Die vom pU angegebenen Spannen für Arzneimittelkosten für Deferoxamin sowie Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die von ihm veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können niedriger liegen als vom pU angegeben. Die Jahrestherapiekosten für die Chelattherapie fallen niedriger aus als vom pU angegeben, wenn Patientinnen und Patienten mit Deferasirox behandelt werden.
Deferoxamin <sup>b</sup>		18 411,68– 51 555,52	45 421,76– 63 593,95	14 077,80– 19 710,00	77 911,24– 134 859,47	
<p>a. Angaben des pU  b. Der liefert keine Angaben zum Wirkstoff Deferasirox, der nicht explizit von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgeschlossen ist.  EK: Erythrozytenkonzentrat; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angaben; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass sich eine quantitative Aussage zu den Versorgungsanteilen derzeit schwierig gestaltet.

Der pU verweist korrekt auf die Kontraindikationen gemäß Fachinformation von Luspatercept [1]. Die Unverträglichkeit gegenüber Luspatercept lässt laut pU keine relevante Einschränkung der Anwendungshäufigkeit erwarten. Aufgrund von Studienergebnissen zur Kontraindikation Herde extramedullärer Hämatopoese geht der pU von einem eher geringeren Versorgungsanteil aus als die vom pU hergeleitete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Da dem pU zufolge mit Luspatercept erstmals ein Arzneimittel zur aktiven Behandlung im Anwendungsgebiet zur Verfügung steht, ist seiner Aussage nach aufgrund von Patientenpräferenzen eine Reduktion der Versorgungsanteile nicht zu erwarten.

Der pU gibt außerdem an, dass Luspatercept vorwiegend im ambulanten Sektor verordnet wird.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bristol-Myers Squibb Pharma. Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 13.06.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin. Studienbericht Epidemiologie und Charakteristika von Patienten mit Beta-Thalassämie in Deutschland - Zusatzanalyse [unveröffentlicht]. 2022.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen ab 2011 [online]. 2022 [Zugriff: 16.05.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>.
4. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe [online]. 2023 [Zugriff: 16.05.2023]. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=81983305&p\\_sprache=D&p\\_help=&p\\_indnr=249&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=81983305&p_sprache=D&p_help=&p_indnr=249&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=)
5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2022 [online]. 2023 [Zugriff: 16.05.2023]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2022.html?view=main\[Print\]](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2022.html?view=main[Print]).
6. Lipomed. Deferipron Lipomed 500 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 13.06.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Novartis Europharm. EXJADE Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 13.06.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Demo Pharmaceuticals. Deferoxaminmesilat 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; Fachinformation [online]. 2017. URL: <https://www.demopharmagmbh.com/>.
9. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung [online]. 2018 [Zugriff: 16.05.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?blob=publicationFile>.

10. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 16.05.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
11. Baxter Deutschland. Baxter INFusor. Die Elastomerpumpe [online]. 2022 [Zugriff: 17.03.2023]. URL: <https://ecatalog.baxter.com/ecatalog/loadResource.blob?bid=20002949>.
12. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen; Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen [online]. 2022 [Zugriff: 16.05.2023]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 16.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_D-873\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf).