

Luspatercept (transfusionsabhängige Beta-Thalassämie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The segments are arranged in a sequence of light to dark colors. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white on a dark blue segment.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-43

Version: 1.0

Stand: 11.08.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1612

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.05.2023

Interne Projektnummer

A23-43

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

Internet: 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

- Marina Woeste
- Ulrich Grouven
- Florina Kerekes
- Mandy Kromp
- Katrin Nink
- Ulrike Seay
- Dorothea Sow
- Pamela Wronski

Schlagwörter

Luspatercept, Anämie, Beta-Thalassämie, Nutzenbewertung, NCT02604433

Keywords

Luspatercept, Anemia, beta-Thalassemia, Benefit Assessment, NCT02604433

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

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 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 15.05.2023 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

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.

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.

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).

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

Teil I – Nutzenbewertung	
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
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, 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

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.12
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.13
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.13
I 3.2 Studiencharakteristika	I.13
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.27
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.27
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.31
I 4.3 Ergebnisse	I.32
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.37
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.39
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.39
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.41
I 6 Literatur	I.43
I Anhang A Suchstrategien.....	I.46
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.47
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.50
I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (Gesamthospitalisierung).....	I.57
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.58

I Tabellenverzeichnis

	Seite
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.11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Luspatercept.....	I.12
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.13
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.16
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.21
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo.....	I.22
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.24
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.25
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.28
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo.....	I.31
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.33
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, stetig, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.35
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Luspatercept vs. zweckmäßige Vergleichstherapie	I.39
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßige Vergleichstherapie	I.41
Tabelle 18: Luspatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.42
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.51
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo.....	I.53
Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.54
Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo.....	I.55
Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.57

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Studiendesign der Studie BELIEVE (Abbildung des pU)	I.18
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (bis Entblindung; Datenschnitt: 05.01.2021)	I.47
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; bis Entblindung; Datenschnitt: 05.01.2021)	I.48
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Knochenschmerzen (PT; bis Entblindung; Datenschnitt: 05.01.2021)	I.49

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PRO	Patient-reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SF-36v2	Short Form-36 Health Survey Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TranQoL	Transfusion-dependent Quality of Life Questionnaire
UE	unerwünschtes Ereignis

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 15.05.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Anämie, die mit 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 ^a
Erwachsene mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist ^b	eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Luspatercept für sie nicht infrage kommt. 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 BELIEVE herangezogen. Die Studie BELIEVE ist eine abgeschlossene doppelblinde RCT zum Vergleich von Luspatercept mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie. Für den Studieneinschluss musste bei den Patientinnen und Patienten eine Beta-Thalassämie oder Hämoglobin-E / Beta-Thalassämie mittels Genotypisierung dokumentiert sein. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten in den 24 Wochen vor Randomisierung

6 bis 20 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten erhalten haben und durften keine transfusionsfreie Periode von > 35 Tagen in diesem Zeitraum aufweisen. Insgesamt wurden 336 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Luspatercept (n = 224) oder Placebo (n = 112) randomisiert zugeteilt. Die Behandlung mit Luspatercept im Interventionsarm erfolgte, bis auf nachfolgend geschilderte Ausnahmen, gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Die in der Studie erlaubte, jedoch nicht fachinformationskonforme, Minimumdosis von 0,45 mg/kg Körpergewicht wurde in der doppelblinden Behandlungsphase der Studie BELIEVE nicht angewendet und bleibt daher ohne Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung. Zudem ist die Behandlung mit Luspatercept gemäß Fachinformation abzubrechen, wenn Patientinnen und Patienten nach 9 Wochen Behandlung (3 Dosen) mit der höchsten Dosis (1,25 mg/kg) keine Reduktion der Transfusionslast verzeichnen. In der Studie BELIEVE war kein solches Kriterium für den Abbruch der Studienmedikation definiert. Es liegen zwar Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten die maximale Dosis erhielten (103 von 223 [46 %] vs. 72 von 109 [66 %] im Interventions- vs. Vergleichsarm; primärer Datenschnitt). Es ist jedoch aufgrund fehlender Angaben unklar, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten ist, die nach 9 Wochen Behandlung (3 Dosen) mit der höchsten Dosis der Studienmedikation keine Reduktion der Transfusionslast verzeichneten und dennoch weiter behandelt wurden. Zum Datenschnitt 11.05.2018 hatten 2 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 8 im Vergleichsarm die Behandlung wegen fehlender Wirksamkeit abgebrochen. Dies hat insbesondere Konsequenzen für den Luspatercept-Arm, da sich nicht ausschließen lässt, dass unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse bei einem frühzeitigen Behandlungsabbruch vermeidbar gewesen wären. Insgesamt führt dies zu relevanten Unsicherheiten in der Interpretierbarkeit der Studienergebnisse und zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit.

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. In beiden Behandlungsarmen waren Transfusionen eines Erythrozytenkonzentrats im Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes zur Behandlung niedriger Hämoglobin-Werte, anämiebedingter Symptome oder von Komorbiditäten erlaubt. Chelattherapien konnten bei Bedarf verabreicht werden.

Der primäre Endpunkt der Studie BELIEVE war die Reduktion der Transfusionslast, operationalisiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion der verabreichten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten um $\geq 33\%$ und um ≥ 2 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten in Woche 13 bis Woche 24 im Vergleich zu dem 12-Wochen-Intervall vor Randomisierung.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist jedoch trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die Studie BELIEVE bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der fachinformationskonformen Gabe von Luspatercept. Es ist unklar, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten ist, die nach 9 Wochen Behandlung (3 Dosen) mit der höchsten Dosis der Studienmedikation keine Reduktion der Transfusionslast verzeichneten und dennoch mit Luspatercept weiter behandelt wurden. Daher können für alle Endpunkte auf Basis der Ergebnisse der Studie BELIEVE maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

In beiden Behandlungsarmen trat jeweils 1 Todesfall auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Transfusionsvermeidung

Bei der Transfusionsvermeidung zeigt sich für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die über ≥ 24 Wochen keine Transfusionen benötigten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Transfusionsvermeidung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2) und Transfusion-dependent Quality of Life Questionnaire (TranQoL)

Für die Endpunkte SF-36v2 und TranQoL zeigt sich jeweils kein statistisch 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 Nachteil von Luspatercept. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es lässt sich nicht ausschließen, dass im Luspatercept-Arm ein relevanter Anteil der – insbesondere im späteren Verlauf der Behandlung – aufgetretenen SUEs bei einem frühzeitigen Behandlungsabbruch gemäß den Vorgaben der Fachinformation vermeidbar gewesen wäre. Das Ausmaß des beobachteten Effekts lässt sich aufgrund der Unsicherheiten bei der Anwendung von Luspatercept in der Studie BELIEVE – potenzielle Fortführung der Therapie trotz fehlender Reduktion der Transfusionslast mit der höchsten Luspatercept-Dosis – für diesen Endpunkte nicht quantifizieren.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Luspatercept. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es lässt sich nicht ausschließen, dass im Luspatercept-Arm ein relevanter Anteil der – insbesondere im späteren Verlauf der Behandlung – aufgetretenen schweren UEs bei einem frühzeitigen Behandlungsabbruch gemäß den Vorgaben der Fachinformation vermeidbar gewesen wäre. Das Ausmaß des beobachteten Effekts lässt sich aufgrund der Unsicherheiten bei der Anwendung von Luspatercept in der Studie BELIEVE – potenzielle Fortführung der Therapie trotz fehlender Reduktion der Transfusionslast mit der höchsten Luspatercept-Dosis – für diesen Endpunkte nicht quantifizieren.

Abbruch wegen UEs

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

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.

Die meisten Ereignisse traten bereits früh im Verlauf der Behandlung auf. Die beschriebene Unsicherheit bei der Anwendung von Luspatercept in der Studie BELIEVE – potenzielle

Fortführung der Therapie trotz fehlender Reduktion der Transfusionslast mit der höchsten Luspatercept-Dosis – ist für die Bestimmung des Ausmaßes des beobachteten Effekts für den Endpunkt Knochenschmerzen (PT, UEs) daher ohne Konsequenz. Das Ausmaß des beobachteten Effekts lässt sich für diesen Endpunkt quantifizieren.

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 ausschließlich negative Effekte für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, insbesondere Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Schaden bei schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Ausmaß dieser Effekte lässt sich aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten bei der Anwendung von Luspatercept in der Studie BELIEVE – potenzielle Fortführung der Therapie trotz fehlender Reduktion der Transfusionslast mit der höchsten Luspatercept-Dosis – für diese Endpunkte nicht quantifizieren. Gleichzeitig bleibt in der vorliegenden Indikation unklar, ob die beobachteten statistisch signifikanten Unterschiede bei der ergänzend dargestellten Reduktion der Transfusionslast relevante Vorteile für Luspatercept bedeuten, auch wenn in der Studie BELIEVE nur einzelne Patientinnen und Patienten eine länger andauernde vollständige Transfusionsvermeidung erreichen konnten. So erreichten 18 % vs. 1 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Vergleichsarm eine Halbierung ihrer Transfusionslast über ≥ 24 Wochen. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erzielten im Zeitraum bis zur Entblindung im Mittel eine Reduktion von ca. 2 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten / 24 Wochen, während die Transfusionslast bei den Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nahezu unverändert blieb.

Zusammenfassend ist in dieser Datenkonstellation für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, der Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Tabelle 3: Luspatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist ^b	eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Luspatercept für sie nicht infrage kommt.</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.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2020 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Luspatercept festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Anämie, die mit 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 ^a
Erwachsene mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist ^b	eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Luspatercept für sie nicht infrage kommt. 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 03.04.2023)
- bibliografische Recherche zu Luspatercept (letzte Suche am 03.04.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Luspatercept (letzte Suche am 04.04.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Luspatercept (letzte Suche am 04.04.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Luspatercept (letzte Suche am 24.05.2023), 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 ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
ACE-536-B-THAL-001 (BELIEVE ^c)	ja	ja	nein	ja [2-4]	ja [5,6]	ja [7]

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. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung wird die Studie BELIEVE 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 (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
BELIEVE	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (> 18 Jahre) mit transfusionsabhängiger ^b Beta-Thalassämie <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hämoglobin E (HbE) / Beta-Thalassämie war erlaubt^c ▪ Hämoglobin S (HbS) / Beta-Thalassämie und Alpha-Thalassämie war ausgeschlossen ▪ ECOG-PS 0 oder 1 	Luspatercept ^d (N = 224) Placebo ^d (N = 112)	Screening: 12 Wochen Behandlung: 48 Wochen ^e Beobachtung: endpunktspezifisch ^f , bis zu 156 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation	65 Studienzentren in Australien, Bulgarien, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Libanon, Malaysia, Taiwan, Thailand, Tunesien, Türkei, Vereinigtes Königreich, USA 05/2016–01/2021 Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 11.05.2018^g (primäre Analyse) ▪ 05.01.2021^h (finale Analyse) 	primär: Anteil der Teilnehmenden mit einer Reduktion der Erythrozytenkonzentrateneinheiten um $\geq 33\%$ und um ≥ 2 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten in Woche 13–24 im Vergleich zu dem 12-Wochen-Intervall vor Randomisierung sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<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. definiert als Transfusionsbedarf von 6–20 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten in den 24 Wochen vor Randomisierung (12 Wochen vor dem Screening [retrospektiv] sowie 12 Wochen während des Screenings) und keine transfusionsfreie Periode von > 35 Tagen in diesem Zeitraum</p> <p>c. mit Amendment 1 (21.04.2017) des Protokolls eingeführt</p> <p>d. Patientinnen und Patienten konnten bei Bedarf Erythrozytenkonzentrate und / oder eine Eisenchelatherapie erhalten.</p> <p>e. optionale Weiterbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ verblindete Weiterbehandlung mit der jeweiligen Studienmedikation nach ärztlichem Ermessen bis die letzte Patientin oder der letzte Patient die 48-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen oder abgebrochen hatte oder die Studie entblindet wurde ▫ offene Extensionsphase: Nach Abschluss der 48-wöchigen Behandlungsphase durch die letzte Patientin bzw. den letzten Patienten wurde die Studie entblindet. Danach konnten die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen Luspatercept erhalten bis alle Patientinnen und Patienten, die ursprünglich zu Luspatercept randomisiert wurden, insgesamt 5 Jahre behandelt wurden, abgebrochen haben oder in die Rollover-Studie ACE-536-LTFU-001 wechselten. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der entblindete Teil der Studie nicht relevant und wird nachfolgend nicht dargestellt. <p>f. endpunktspezifische Angaben siehe Tabelle 8</p> <p>g. nachdem (nahezu) alle Patientinnen und Patienten die 48-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen oder abgebrochen haben; letzte Visite nach 48 Wochen der letzten Patientin oder des letzten Patienten: 14.05.2018</p> <p>h. Datum der letzten Visite der letzten Patientin oder des letzten Patienten (Studienende); Die finale Analyse, deren Auswertungszeitraum auf der gesamte Beobachtungsdauer bis zum Studienende (einschließlich der entblindeten Studienphase) basiert, ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird nachfolgend nicht dargestellt.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; 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

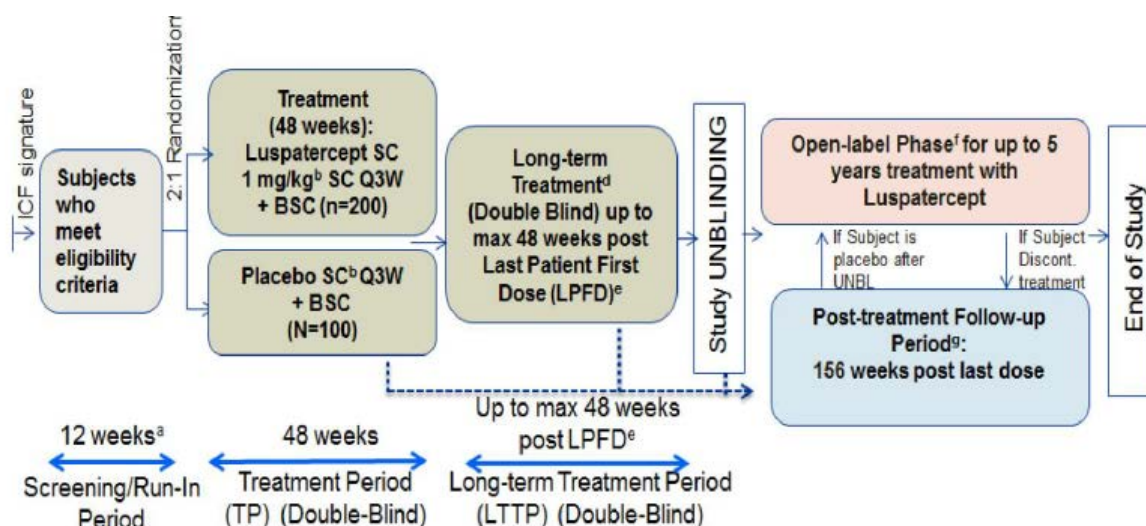
Studie	Intervention	Vergleich
BELIEVE	Luspatercept 1 mg/kg Körpergewicht s. c. alle 3 Wochen	Placebo s. c. alle 3 Wochen
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosiserhöhung auf maximal 1,25 mg/kg Körpergewicht bei einer nicht ausreichenden Reduktion der Transfusionslast^a; maximale Gesamtdosis: 120 mg ▪ Dosisreduktion um circa 25 % pro Verabreichung; minimale Dosis: 0,45 mg/kg Körpergewicht bei Erhöhung des Hb-Werts um > 2,0 g/dl im Vergleich zum prä-Dosis-Wert des vorherigen Zyklus, oder bei therapiebezogenen UEs Grad ≥ 3 ▪ Abbruch bei Grad 3 Leukozytose, hämatologischer Malignität, therapiebezogenen UEs (SUEs, Grad ≥ 3 UEs mit Therapieunterbrechung ≥ 15 Wochen, > 2 Dosisreduktionen aufgrund von UEs) 		
<p>Vorbehandlung</p> <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eisenchelattherapie falls mindestens 24 Wochen vor Randomisierung begonnen <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Luspatercept oder Sotatercept ▪ chronische Behandlung mit Antikoagulantien < 28 Tage vor Randomisierung ▪ Erythropoese-stimulierende Substanzen und / oder Hydroxyurea ≤ 24 Wochen vor Randomisierung ▪ zytotoxische Wirkstoffe, Immunsuppressiva ≤ 28 Tage vor Randomisierung (Antithymozytenglobulin oder Ciclosporin) ▪ chronische Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden < 12 Wochen vor Randomisierung^b ▪ größere Operation ≤ 12 Wochen vor Randomisierung 		
<p>Begleitbehandlung</p> <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten^c sowie Eisenchelattherapie ▪ Antikoagulantien zur Prophylaxe, Plättchenaggregationshemmer, Acetylsalicylsäure und niedermolekulares Heparin ▪ supportive Behandlung mit Antibiotika, Antimykotika, Virostatika und / oder unterstützenden Ernährungsmaßnahmen <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hydroxyurea ▪ Anagrelid ▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren 		
<p>a. Reduktion der Transfusionen im Vergleich zu Studienbeginn über ≥ 2 Dosiszyklen < 33 %; nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfers war auch bei einer Reduktion der Transfusionen um ≥ 33 bis ≤ 50 % eine Dosiserhöhung möglich</p> <p>b. Eine physiologische Ersatztherapie für Nebenniereninsuffizienz sowie einzelne Tage mit Glukokortikoid-Gabe (z. B. zur Prävention von Transfusionsreaktionen) waren erlaubt.</p> <p>c. Die Gabe von Erythrozytenkonzentraten sollte bei einem Anstieg des Prätransfusions-Hb-Wertes um ≥ 1 g/dl im Vergleich zum Wert in den 24 Wochen vor der 1. Dosis der Studienmedikation um ≥ 7 Tage verzögert und / oder die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate um ≥ 1 Einheit reduziert werden. Insgesamt war Transfusionen eines Erythrozytenkonzentrats im Ermessen der Prüferin / des Prüfers zur Behandlung niedriger Hb-Werte, anämiebedingter Symptome oder von Komorbiditäten erlaubt.</p> <p>Hb: Hämoglobin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Die Studie BELIEVE ist eine abgeschlossene doppelblinde RCT zum Vergleich von Luspatercept mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer 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. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten in den 24 Wochen vor Randomisierung 6 bis 20 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten erhalten haben und durften keine transfusionsfreie Periode von > 35 Tagen in diesem Zeitraum aufweisen. 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 BELIEVE zur Abbildung der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie als hinreichend erachtet.

Insgesamt wurden 336 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Luspatercept (n = 224) oder Placebo (n = 112) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (Nordamerika und Europa vs. Mittlerer Osten und Nordafrika vs. Asien-Pazifik).

Die folgende Abbildung 1 zeigt das Design der Studie.



^a Angaben zur Transfusionsabhängigkeit in den 24 Wochen vor Randomisierung sollten verfügbar sein (transfundierte EK-Einheiten, Prätransfusions-Hb)

^b Dosistitration bis maximal 1,25 mg/kg Körpergewicht

^c Randomisierung im Verhältnis 2:1 in Luspatercept + BSC versus Placebo + BSC

^d Patient:innen, die die 48 Wochen der doppelblinden primären Behandlungsphase abgeschlossen hatten, konnten nach ärztlichem Ermessen im Rahmen der doppelblinden Langzeit-Behandlungsphase (long-term treatment period, LTTP) weiter behandelt werden. Patient:innen, die nicht in der LTTP weiter behandelt wurden oder frühzeitig die Behandlung abgebrochen hatten, wurden in der *Posttreatment-Follow-up*-Phase nachbeobachtet.

^e Maximale Dauer von 48 Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation des oder der letzten eingeschlossenen Patient:in (last patient first dose, LPPD) bzw. bis zum Abschluss oder Abbruch der primären Behandlungsphase durch alle Patient:innen oder bis zur Entblinding durch das DMC.

^f Offene Extensionsphase: Patient:innen, die innerhalb der ersten 48 Wochen nach Therapiebeginn keine Protokollverletzungen aufwiesen, durften in die offene Extensionsphase übergehen, sofern es keine relevanten Ausschlussgründe gab.

^g Patient:innen, die die Behandlung abbrechen wurden für insgesamt 156 Wochen (= 3 Jahre) nach der letzten Dosis der Studienmedikation nachbeobachtet.

BSC: Best Supportive Care; DMC: Data Monitoring Committee; EK: Erythrozytenkonzentrat; Hb: Hämoglobin; ICF: Informed Consent Form; LPPD: Last Patient First Dose; LTTP: Long-term Treatment Period; Q3W: alle 3 Wochen; s. c.: subkutan; UNBL: Unblinding

Abbildung 1: Studiendesign der Studie BELIEVE (Abbildung des pU)

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 BELIEVE war die Reduktion der Transfusionslast, operationalisiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion der verabreichten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten um $\geq 33\%$ und um ≥ 2 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten in Woche 13 bis Woche 24 im Vergleich zu dem 12-Wochen-Intervall vor Randomisierung.

Unsicherheiten bei der Gabe von Luspatercept in der Studie BELIEVE

Die Behandlung mit Luspatercept im Interventionsarm erfolgte, bis auf nachfolgend geschilderte Ausnahmen, gemäß den Vorgaben der Fachinformation [8]. Die in der Studie

erlaubte, jedoch nicht fachinformationskonforme, Minimumdosis von 0,45 mg/kg Körpergewicht wurde in der doppelblinden Behandlungsphase der Studie BELIEVE nicht angewendet und bleibt daher ohne Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung. Zudem ist die Behandlung mit Luspatercept gemäß Fachinformation abzubrechen, wenn Patientinnen und Patienten nach 9 Wochen Behandlung (3 Dosen) mit der höchsten Dosis (1,25 mg/kg) keine Reduktion der Transfusionslast verzeichnen. Damit wäre in Abhängigkeit vom jeweiligen Ansprechen frühestens nach 15 Wochen gemäß Fachinformation die Behandlung mit Luspatercept abzubrechen. In der Studie BELIEVE war kein solches Kriterium für den Abbruch der Studienmedikation definiert. Der pU adressiert diese Abweichung in seinem Dossier nicht. Es liegen zwar Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten die maximale Dosis erhielten (103 von 223 [46 %] vs. 72 von 109 [66 %] im Interventions- vs. Vergleichsarm; Datenschnitt 11.05.2018). Bis zum Datenschnitt 11.05.2018 wurde nur bei wenigen dieser Patientinnen und Patienten die Dosis wieder reduziert (5 vs. 1). Es ist jedoch aufgrund fehlender Angaben unklar, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten ist, die nach 9 Wochen Behandlung (3 Dosen) mit der höchsten Dosis der Studienmedikation keine Reduktion der Transfusionslast verzeichneten und dennoch weiter behandelt wurden. Zum Datenschnitt 11.05.2018 hatten 2 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 8 im Vergleichsarm die Behandlung wegen fehlender Wirksamkeit abgebrochen. Dies hat insbesondere Konsequenzen für den Luspatercept-Arm, da sich nicht ausschließen lässt, dass unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (siehe Tabelle 14) bei einem frühzeitigen Behandlungsabbruch vermeidbar gewesen wären. Insgesamt führt dies zu relevanten Unsicherheiten in der Interpretierbarkeit der Studienergebnisse und zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit (siehe Abschnitt I 4.2).

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.

Gemäß Leitlinien ist für die Indikationsstellung zur Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats die klinische Situation der Patientin oder des Patienten und nicht allein der gemessene Hämoglobin-Wert entscheidend [9,10]. 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 [9-11].

In der Studie BELIEVE 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 Hämoglobin-Werte (im Vergleich zum patientenindividuellen Hämoglobin-

Schwellenwert [durchschnittlicher Prätransfusions-Hämoglobin-Wert in den 24 Wochen vor Therapiebeginn mit der Studienmedikation]), anämiebedingter Symptome oder von Komorbiditäten erlaubt. Chelattherapien konnten bei Bedarf verabreicht werden. Eine Eisenchelatherapie hatten 97 % der Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn bereits erhalten, 99 % der Patientinnen und Patienten erhielten eine Eisenchelatherapie als Begleitmedikation im Rahmen der Studie.

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

Für die Nutzenbewertung herangezogene Auswertungen

Für die Studie war eine primäre Analyse der Endpunkte zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen zu dem Zeitpunkt geplant, zu dem alle Patientinnen und Patienten die 48-wöchige doppelblinde Behandlungsphase beendet oder abgebrochen haben. Der Datenschnitt für diese primäre Analyse erfolgte am 11.05.2018, die letzte Visite nach 48 Wochen der letzten Patientin oder des letzten Patienten fand am 14.05.2018 statt. Die Studie wurde am 01.08.2018 entblindet. Der finale Datenschnitt erfolgte zu Studienende am 05.01.2021 (Datum der letzten Visite der letzten Patientin oder des letzten Patienten) und umfasst damit alle Daten zwischen Studienbeginn und Entblindung der Studie.

Der pU legt in Modul 4 A für alle patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen Auswertungen des finalen Datenschnitts vom 05.01.2021 vor, die sich auf 2 verschiedene Zeitpunkte beziehen:

- Auswertungszeitpunkt: zu Woche 48
- Auswertungszeitpunkt: gesamte Beobachtungsdauer bis zur Entblindung der Studie (01.08.2018)

Nach 48 Wochen Behandlung verblieben die Patientinnen und Patienten verblindet in der Studie und konnten mit der jeweiligen Studienmedikation nach ärztlichem Ermessen weiterbehandelt werden bis die letzte Patientin oder der letzte Patient die 48-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatte. 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 Zeitpunkt des Studieneintritts patientenindividuell unterschiedlich lange Behandlungs- und Beobachtungszeiten (siehe auch Abbildung 1 und Tabelle 8). Die Behandlungszeiten sind jedoch zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (siehe Tabelle 10). Auch für die Beobachtungsdauern der einzelnen Endpunkte ist davon auszugehen, dass diese zwischen den Studienarmen

vergleichbar sind (Details siehe nachfolgenden Textabschnitt zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer).

Für die Nutzenbewertung wird in dieser chronischen Erkrankung der längere Beobachtungszeitraum bis zur Entblindung der Studie basierend auf dem finalen Datenschnitt der Studie als sinnvoll erachtet. Für die patientenberichteten Endpunkte (PROs) zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU in Modul 4 A nur Auswertungen zum präspezifizierten Auswertungszeitraum zu Woche 48 vor. Zu Woche 48 befanden sich noch 92 % bzw. 93 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm unter Behandlung mit der Studienmedikation, die Rücklaufquoten der PROs beliefen sich zu diesem Zeitpunkt auf jeweils 82 %. Nach Woche 48 sind die Rücklaufquoten der jeweiligen Fragebogen rückläufig (zu Woche 60: ca. 70 % vs. 62 %; zu Woche 72: ca. 54 % vs. 41 % im Interventions- vs. Vergleichsarm). Für die PROs werden daher die Analysen zum Auswertungszeitraum zu Woche 48 herangezogen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
BELIEVE	
Mortalität	
Gesamtmortalität ^a	bis 9 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation
Morbidität	
Transfusionsvermeidung	bis 9 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation ^b
gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2, TranQoL)	bis zum Ende der verblindeten Behandlung
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 9 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation
a. Todesfälle wurden im Rahmen der UEs erhoben.	
b. Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation frühzeitig abbrechen, wurden bis 48 Wochen nach der 1. Dosis oder 9 Wochen nach der letzten Dosis, je nachdem, was später eintrat, nachbeobachtet.	
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TranQoL: Transfusion-dependent Quality of Life Questionnaire; UE: unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Luspatercept N ^a = 224	Placebo N ^a = 112
BELIEVE		
Alter [Jahre], MW (SD)	32 (11)	32 (10)
Geschlecht [w / m], %	59 / 41	56 / 44
Region, n (%)		
Nordamerika und Europa	100 (45)	51 (46)
Mittlerer Osten und Nordafrika	52 (23)	26 (23)
Asien-Pazifik	72 (32)	35 (31)
Beta-Thalassämie-Genotyp, n (%)		
β^0/β^0	68 (30)	35 (31)
nicht β^0/β^0	155 (69)	77 (69)
β^0/β^+	84 (38) ^b	43 (38) ^b
β^+/β^+	64 (29) ^b	32 (29) ^b
β^0/β	4 (2) ^b	2 (2) ^b
β/β	1 (< 1) ^b	0 (0) ^b
fehlend	1 (< 1)	0 (0)
Alter zu Beginn der Transfusionsabhängigkeit [Jahre] ^c , Median [Q1; Q3]	2 [1; 5]	2 [1; 5]
transfundierte Erythrozytenkonzentrat-Einheiten in den 24 Wochen vor Therapiebeginn ^d , MW (SD)	14,5 (3,6)	14,8 (3,5)
transfundierte Erythrozytenkonzentrat-Einheiten in den 24 Wochen vor Therapiebeginn ^d , n (%)		
≤ 10 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten	33 (15)	14 (13)
> 10–≤ 15 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten	96 (43)	47 (42)
> 15 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten	95 (42)	41 (46)
Prätransfusions-Hb-Wert in den 24 Wochen vor Studienbeginn ^e [g/dl], MW (SD)	9,1 (1,1)	9,1 (1,1)
Serum-Ferritin-Wert ^f (µg/l), Median [Q1; Q3]	1441,3 [759,0; 3118,6]	1301,5 [683,0; 2442,0]
Lebereisenkonzentration zu Studienbeginn [mg/g d. w.] (mittels MRT) ^g , Median [Q1; Q3]	6,1 [2,1; 17,3]	5,1 [2,5; 13,7]
Myokardiale Eisenkonzentration zu Studienbeginn [mg/g d. w.] (mittels MRT) ^h , Median [Q1; Q3]	0,6 [0,5; 0,8]	0,6 [0,5; 0,8]
vorhergehende Splenektomie, n (%)	129 (58)	65 (58)
vorherige Eisenchelattherapie, n (%)	217 (97)	106 (97)
Therapieabbruch vor Woche 48, n (%) ⁱ	22 (10)	16 (14)
Therapieabbruch vor Entblindung, n (%) ^j	50 (22)	29 (26)
Studienabbruch, n (%) ^{k, l}	49 (22)	24 (21)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Luspatercept N ^a = 224	Placebo N ^a = 112
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. bezogen auf Patientinnen und Patienten, für die Angaben verfügbar waren: Interventionsarm N = 169, Vergleichsarm N = 85</p> <p>d. basierend auf Daten zu transfundierten Erythrozytenkonzentraten in den 12 Wochen vor dem Screening (retrospektive Erfassung) und in den 12 Wochen während des Screenings (Tag 1 mit der 1. Dosis mit der Studienmedikation eingeschlossen).</p> <p>e. Mittelwert aus allen dokumentierten Hb-Werten vor Gabe von Transfusionen in den 24 Wochen vor der 1. Dosis der Studienmedikation</p> <p>f. Mittelwert aus den Serum-Ferritin-Werten in den 12 Wochen vor bzw. am Tag der 1. Dosis der Studienmedikation</p> <p>g. basiert entweder auf elektronischem Patientenbericht oder dem abgeleiteten Wert vom T2[*]-, R2[*]- oder R2-Parameter, je nachdem welche Technik und Software zur Bestimmung der Lebereisenkonzentration mittels MRT benutzt wurde.</p> <p>h. Sofern Angaben zum myokardialen Eisen fehlten, wurden diese vom vorhandenen myokardialen T2[*]-Wert abgeleitet: $45/(T2^*)^{1,22}$</p> <p>i. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Entscheidung der Patientin / des Patienten (5 % vs. 9 %), UEs (3 % vs. 1 %)</p> <p>j. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Entscheidung der Patientin / des Patienten (13 % vs. 13 %), UEs (5 % vs. 2 %)</p> <p>k. eigene Berechnung basierend auf den Patientinnen und Patienten, die die Studie abbrachen, ausgenommen derer, die aufgrund ihres Wechsels in die Rollover-Studie als Studienabbrecher gezählt wurden</p> <p>l. Häufigster Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war: Entscheidung der Patientin / des Patienten (17 % vs. 14 %)</p> <p>d. w.: Trockengewicht; Hb: Hämoglobin; m: männlich; MRT: Magnetresonanztomografie; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen hinreichend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 32 Jahre alt, mehrheitlich weiblich (59 % bzw. 56 %). Nahezu die Hälfte der Patientinnen und Patienten kam aus den Regionen Nordamerika und Europa, etwa ein Drittel aus der Region Asien-Pazifik, etwa ein Viertel aus dem Mittleren Osten und Nordafrika. Das Alter der Patientinnen und Patienten zu Beginn der Transfusionsabhängigkeit lag im Median bei 2 Jahren, ca. 30 % der Patientinnen und Patienten wiesen einen β^0/β^0 -Genotyp auf. 44 % der Patientinnen und Patienten erhielten in den 24 Wochen vor Therapiebeginn > 15 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten. Der Hb-Wert lag im Mittel bei 9,1 g/dl. Bei 58 % der Patientinnen und Patienten ist zuvor in ihrem Krankheitsverlauf eine Splenektomie durchgeführt worden.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 10 zeigt die mittlere sowie mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere sowie mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Luspatercept	Placebo
Dauer Studienphase	N = 224	N = 112
Endpunktkategorie		
BELIEVE		
Datenschnitt 05.01.2021		
Therapieabbruch, n %		
48 Wochen Behandlung abgeschlossen, n (%)	202 (90,2)	96 (85,7)
gesamte verblindete Behandlungsphase ^a abgeschlossen, n (%)	174 (77,7)	83 (74,1)
Behandlungsdauer ^{b, c} [Wochen]		
Median [Min; Max]	74,9 [2; 105]	73,0 [9; 101]
Mittelwert (SD)	70,1 (19,8)	67,8 (20,0)
Beobachtungsdauer [Wochen]		
Mortalität	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen ^d	k. A.	k. A.
a. Weiterbehandlung mit der jeweiligen Studienmedikation nach ärztlichem Ermessen bis die letzte Patientin oder der letzte Patient die 48-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen oder abgebrochen hatte oder die Studie entblindet wurde		
b. Zeit von der 1. Dosis bis zu 20 Tage nach der letzten Dosis bzw. bis zum Studienabbruch oder Tod		
c. Angaben beziehen sich auf die Safety Population: 203 vs. 109 Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Kontrollarm		
d. UEs wurden vom Tag der 1. Dosis bis 9 Wochen nach der letzten Dosis beobachtet.		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis		

Die mediane und mittlere Behandlungsdauer ist zwischen den Studienarmen vergleichbar. Zu den Beobachtungsdauern der einzelnen Endpunkte liegen keine Angaben vor. Die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden während der verblindeten Behandlung erhoben (nach vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation erfolgte keine weitere Erhebung), es ist daher davon auszugehen, dass die Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen vergleichbar ist. Da die Beobachtungsdauer für die Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen an die Behandlungsdauer geknüpft ist (bis 9 Wochen nach der letzten Dosis), ist davon auszugehen, dass diese – ebenso wie die Behandlungsdauer – zwischen den Studienarmen vergleichbar ist.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: 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			
BELIEVE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU kommt auf Basis der Ergebnisse zweier multizentrischer Erhebungen in Deutschland [12-14], Auswertungen der Universität Ulm [15] und vom pU im Rahmen der Dossiererstellung in Auftrag gegebene Auswertung von Routinedaten der gesetzlichen Krankenkassen [16] zu der Einschätzung, dass die Ergebnisse der Studie BELIEVE auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.

- Der pU führt aus, dass die Beta-Thalassämie eine angeborene Erkrankung sei, die sich in schweren Verlaufsformen bereits im Kindesalter symptomatisch ausprägen und transfusionsbedürftig werde. Patientinnen und Patienten mit schwerer symptomatischer Ausprägung, d. h. Beta-Thalassämie major, müssten bereits ab einem Alter von 1 bis 2 Jahren mit einer Transfusionstherapie beginnen, bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Beta-Thalassämie intermedia betrage das Alter zu Beginn einer Transfusionsabhängigkeit oft 2 bis 6 Jahre, könne jedoch auch erst im Laufe des Lebens eintreten. Der pU gibt an, dass in der Studie BELIEVE das mediane Alter zu Beginn der Transfusionstherapie 2 Jahre betrug. Insgesamt werde in der Studie somit laut pU das Patientenkollektiv transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie-Patientinnen und -Patienten widerspiegelt.
- 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 (42,0 % Männer, 58,0 % Frauen). Die tendenziell etwas höhere Anzahl an

Frauen spiegele sich auch in den Ergebnissen der Kassendatenanalyse wider (41,07 % Männer, 58,93 % Frauen).

- Der pU gibt an, dass durch den Einschluss von Patientinnen und Patienten in den USA, Asien, Afrika und Europa vornehmlich weiße Patientinnen und Patienten (54,2 %), jedoch auch ein bedeutender Anteil asiatischer Patientinnen und Patienten (34,8 %) in die Studie eingeschlossen wurden. Laut pU haben in Deutschland Patientinnen und Patienten mit Beta-Thalassämie oft ausländische Wurzeln: Neben Patientinnen und Patienten, die überwiegend weißen Ethnien wie z. B. Italien, der Türkei oder Griechenland entstammen, hätten viele Patientinnen und Patienten eine asiatische Herkunft (Mittlerer Osten, Südostasien, Indien / Pakistan). Damit geht der pU davon aus, die Patientenpopulation in der Studie BELIEVE sei eine adäquate Reflektion der betroffenen ethnischen Zugehörigkeiten in Deutschland. Weiterhin sei mit vielen Studienzentren in westlichen Ländern ein vergleichbarer Standard der Gesundheitsversorgung wie in Deutschland sichergestellt.

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
 - Transfusionsvermeidung
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand des Transfusion-dependent Quality of Life Questionnaire (TranQoL)
 - gemessen anhand des Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Knochenschmerzen (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität ^a	Transfusionsvermeidung ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2, TranQoL)	SUEs ^c	Schwere UEs ^{c, d}	Abbruch wegen UEs ^c	Knochenschmerzen (PT, UEs) ^c	Weitere spezifische UEs
BELIEVE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^e
<p>a. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.</p> <p>b. definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten, die bis zur Entblindung der Studie über ≥ 24 Wochen keine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats benötigten</p> <p>c. enthält Ereignisse der Grunderkrankung</p> <p>d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. Die Einteilung des Schweregrads von UEs, für die keine CTCAE-Kriterien definiert sind, erfolgte durch die Prüferin / den Prüfer mittels einer 5-Punkte-Skala (Grad 1: mild; Grad 2: moderat; Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich; Grad 5: tödlich [siehe unten]).</p> <p>e. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TranQoL: Transfusion-dependent Quality of Life Questionnaire; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

Anmerkungen zu eingeschlossenen Endpunkten

Transfusionsvermeidung

Der pU legt in seinem Dossier Analysen zur Reduktion der Transfusionslast um $\geq 33\%$ oder $\geq 50\%$ in einem beliebigen 24-Wochen-Intervall, zur kumulierten Dauer dieser Reduktion der Transfusionslast, zur Änderung der Transfusionslast / 24 Wochen, sowie zur Transfusionsvermeidung über ≥ 6 , ≥ 8 , ≥ 12 , ≥ 16 oder ≥ 24 Wochen vor. Dabei zieht der pU zur Ableitung des Zusatznutzens jeweils den Auswertungszeitpunkt zu Woche 48 heran. Ergebnisse für den Auswertungszeitpunkt bis zur Entblindung der Studie stellt er im Dossier ergänzend dar.

In der vorliegenden Indikation sind die erforderlichen Transfusionen wesentliche Ursache für Folgekomplikationen bedingt durch eine sekundäre Eisenüberladung wie beispielsweise kardiale Komplikationen, Leberfibrose oder -zirrhose und multiple endokrine Abnormalitäten [10], die trotz einer Eiseneliminationstherapie auftreten können. Daher wird eine Vermeidung von Transfusionen als patientenrelevant erachtet. Für den patientenrelevanten Endpunkt

Transfusionsvermeidung wird in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Operationalisierung herangezogen:

- Anteil der Patientinnen und Patienten, die bis zur Entblindung der Studie über ≥ 24 Wochen keine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats benötigten.

Ergänzend wird hinsichtlich der Transfusionslast die Änderung der Transfusionslast (durchschnittliche transfundierte Erythrozytenkonzentrat-Einheiten / 24 Wochen) im Zeitraum bis zur Entblindung der Studie sowie der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion der transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten über ≥ 24 Wochen um $\geq 50\%$ im Vergleich zu Studienbeginn im Zeitraum bis zur Entblindung der Studie dargestellt. Insgesamt ist jedoch – insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass in der Studie BELIEVE keine Symptomatik erhoben wurde – unklar, welcherart Änderung bzw. Reduktion der Transfusionslast eine relevante und für die Patientinnen und Patienten spürbare Verbesserung abbildet. Der pU legt auch keine Angaben dazu vor, wie sich eine teilweise Reduktion der Transfusionslast auf eine Verbesserung der Symptomatik wie auch die Vermeidung von Folgekomplikationen der Transfusionstherapie auswirkt oder ob sich hierfür Schwellenwerte ableiten lassen. Dies wird in der vorliegenden Nutzenbewertung bei der Interpretation der Ergebnisse zur Änderung bzw. Reduktion der Transfusionslast berücksichtigt.

Patientenberichtete Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Transfusion-dependent Quality of Life Questionnaire

Der TranQoL ist ein für Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängigen Thalassämien entwickelter validierter Fragebogen [17-19], mit dem die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben wird. Die in der Studie BELIEVE verwendete Fragebogenversion für Erwachsene enthält 36 Items, die in 5 Domänen eingeteilt werden: körperliche Gesundheit (Fragen 1 bis 10), emotionale Gesundheit (Fragen 11 bis 24), sexuelle Aktivität (Frage 25), familiäre Situation (Fragen 26 bis 30), sowie Schule und Arbeit (Fragen 31 bis 36). Der Bezugszeitraum des Fragebogens beträgt eine Woche. Pro Frage gibt es 5 Antwortkategorien, die durch die Patientin oder den Patienten angegeben wird: nie, fast nie, manchmal, oft, immer. Der Fragebogen wurde in der Studie BELIEVE als auswertbar angesehen, wenn mindestens 27 der 36 Fragen ($\geq 75\%$) beantwortet wurden. Basierend auf den Angaben der Patientin / des Patienten werden Scores pro Domäne und ein Gesamtscore berechnet. Die Scores werden jeweils auf eine Spannweite von 0 bis 100 transformiert. Der pU legt in seinem Dossier Responderanalysen mit einer Verbesserung um 15 Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite) zu Woche 48 für den Gesamtscore sowie die einzelnen Domänen des TranQoL vor. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [20,21] 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.

Vom pU vorgelegte Analysen der patientenberichteten Endpunkte

Der pU legt für die patientenberichteten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36v2, TranQoL) Responderanalysen zu Woche 48 jeweils für die Verbesserung und Verschlechterung vor. In der vorliegenden Indikation ist das Ziel der Therapie eine Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, deswegen werden die Analysen des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung zu Woche 48 herangezogen (siehe auch Abschnitt I 3.2). Da die Rücklaufquoten der jeweiligen Fragebogen nach Woche 48 rückläufig sind (siehe Textabschnitt „Für die Nutzenbewertung herangezogene Auswertungen“), werden für die PROs die vom pU vorgelegten Analysen zum Auswertungszeitraum zu Woche 48 herangezogen.

Nebenwirkungen

In der Studie BELIEVE wurde der Schweregrad von UEs nach CTCAE, Version 4.03, klassifiziert. UEs, deren Schweregrad nicht gemäß CTCAE definiert ist, wurden durch die Prüferin / den Prüfer mit einer 5-Punkte-Skala folgendermaßen bewertet:

- Grad 1 – mild: vorübergehendes oder leichtes Unbehagen; keine Einschränkung der Aktivität; keine medizinische Intervention / Therapie erforderlich
- Grad 2 – moderat: leichte bis mäßige Einschränkung der Aktivität, etwas Unterstützung kann erforderlich sein; keine oder minimale medizinische Intervention / Therapie erforderlich
- Grad 3 – schwer: deutliche Einschränkung der Aktivität, in der Regel ist eine gewisse Unterstützung erforderlich; medizinische Intervention / Therapie erforderlich, Krankenhausaufenthalt ist möglich
- Grad 4 – lebensbedrohlich: extreme Einschränkung der Aktivität, erhebliche Unterstützung erforderlich; erhebliche medizinische Intervention / Therapie erforderlich, Krankenhausaufenthalt oder Hospizversorgung wahrscheinlich
- Grad 5 – tödlich: das Ereignis ist tödlich

Aufgrund einer hinreichenden Ähnlichkeit zwischen den 5 vom pU gewählten Kriterien und den 5 generischen CTCAE-Kriterien [22] bleibt dieses Vorgehen für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

In die Auswertungen der Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbrüche wegen UEs gehen Ereignisse wie beispielsweise die Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre

Erkrankungen und /oder die PTs Knochenschmerz und Hypertonie 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 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität ^a	Transfusionsvermeidung ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2, TranQoL)	SUEs	Schwere UEs ^c	Abbruch wegen UEs	Knochenschmerzen (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs
BELIEVE	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig ^d	niedrig	–
<p>a. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. b. definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten, die bis zur Entblindung der Studie über ≥ 24 Wochen keine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats benötigten c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. Die Einteilung des Schweregrads von UEs, für die keine CTCAE-Kriterien definiert sind, erfolgte durch die Prüferin / den Prüfer mittels einer 5-Punkte-Skala (Grad 1: mild; Grad 2: moderat; Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich; Grad 5: tödlich [zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1, Nebenwirkungen]). d. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe folgenden Fließtext).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TranQoL: Transfusion-dependent Quality of Life Questionnaire; UE: unerwünschtes Ereignis</p>									

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten als niedrig eingestuft. Zwar lag für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36v2, TranQoL) jeweils ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden, vor (zwischen 17 % bis 19 %). Jedoch legt der pU im Dossier ergänzende Sensitivitätsanalysen vor, bei denen fehlende Werte als Non-Responder ersetzt wurden (siehe Tabelle 14). Da die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mit denen der

Hauptanalyse vergleichbar sind, wird die Ergebnissicherheit für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität insgesamt als hoch eingeschätzt.

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.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben, bestehen für die Studie BELIEVE Unsicherheiten hinsichtlich der fachinformationskonformen Gabe von Luspatercept. Es ist unklar, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten ist, die nach 9 Wochen Behandlung (3 Dosen) mit der höchsten Dosis der Studienmedikation keine Reduktion der Transfusionslast verzeichneten und dennoch mit Luspatercept weiter behandelt wurden. Daher können für alle Endpunkte auf Basis der Ergebnisse der Studie BELIEVE maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Luspatercept mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Anämie, die mit 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 Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüche wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie (Zeitpunkt) Endpunkt	Luspatercept		Placebo		Luspatercept vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
BELIEVE					
Mortalität (bis Entblindung)					
Gesamt mortalität ^b	224	1 (0,4)	112	1 (0,9)	0,50 [0,03; 7,92]; 0,736 ^c
Morbidität (bis Entblindung)					
Transfusionsvermeidung ≥ 24 Wochen ^d	224	5 (2,2)	112	0 (0)	5,52 [0,31; 99,03]; 0,120 ^c
Reduktion der Transfusionslast ^e (ergänzend dargestellt)	224	40 (17,9)	112	1 (0,9)	20,02 [2,78; 144,31]; 0,003
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung; zu Woche 48)					
SF-36v2					
körperlicher Summenscore (PCS) ^{f, g, h}	183	12 (6,6)	91	5 (5,5)	1,21 [0,44; 3,34]; 0,714
psychischer Summenscore (MCS) ^{g, h, i}	183	17 (9,3)	91	7 (7,7)	1,20 [0,52; 2,77]; 0,674
TranQoL					
Gesamtscore ^{j, k}	186	20 (10,8)	91	7 (7,7)	1,38 [0,61; 3,13]; 0,436
körperliche Gesundheit	186	34 (18,3)	91	11 (12,1)	1,52 [0,81; 2,85]
emotionale Gesundheit	186	33 (17,7)	91	10 (11,0)	1,60 [0,83; 3,10]
sexuelle Aktivität			keine verwertbaren Daten ^l		
familiäre Situation	186	35 (18,8)	91	12 (13,2)	1,43 [0,78; 2,61]
Schule und Arbeit	186	39 (21,0)	90	21 (23,3)	0,90 [0,56; 1,45]
Nebenwirkungen (bis Entblindung^m)					
UEs ⁿ (ergänzend dargestellt)	223	216 (96,9)	109	102 (93,6)	–
SUEs ⁿ	223	37 (16,6)	109	8 (7,3)	2,26 [1,09; 4,69]; 0,029 ^o
schwere UEs ^{n, p}	223	70 (31,4)	109	19 (17,4)	1,80 [1,15; 2,83]; 0,011 ^o
Abbruch wegen UEs ⁿ	223	15 (6,7)	109	2 (1,8)	3,67 [0,85; 15,77]; 0,080 ^o
Knochenschmerzen ⁿ (PT, UEs)	223	44 (19,7)	109	9 (8,3)	2,39 [1,23; 4,67]; 0,011 ^o

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie (Zeitpunkt) Endpunkt	Luspatercept		Placebo		Luspatercept vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Falls nicht anders bezeichnet: Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für geografische Region; KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.</p> <p>b. Todesfälle wurden im Rahmen der UEs erhoben.</p> <p>c. eigene Berechnung: RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [23])</p> <p>d. definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten, die bis zur Entblindung der Studie über ≥ 24 Wochen keine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats benötigten</p> <p>e. definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion der transfundierten Erythrozytenkonzentrate über ≥ 24 Wochen um ≥ 50 % im Vergleich zu Studienbeginn (basierend auf den 24 Wochen vor Therapiebeginn) im Zeitraum bis zur Entblindung der Studie</p> <p>f. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores PCS um $\geq 9,4$ 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>g. Zu den Subskalen des SF-36v2 sind keine Daten verfügbar.</p> <p>h. ergänzende Sensitivitätsanalysen des pU mit Ersetzung fehlender Werte als Non-Responder (RR [95 %-KI], p-Wert^b): PCS: 1,20 [0,43; 3,32], p = 0,731; MCS: 1,19 [0,51; 2,76], p = 0,691</p> <p>i. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores MCS um $\geq 9,6$ 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>j. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Gesamtscores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 48 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>k. ergänzende Sensitivitätsanalyse des pU mit Ersetzung fehlender Werte als Non-Responder (RR [95 %-KI], p-Wert^b): Gesamtscore: 1,39 [0,61; 3,17], p = 0,431</p> <p>l. Es gehen im Interventions- vs. Vergleichsarm nur 31 % vs. 33 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in die Auswertung ein, die Daten sind daher nicht verwertbar.</p> <p>m. Ereignisse, die ab dem Tag der 1. Dosis der Studienmedikation bis 9 Wochen nach der letzten Dosis auftraten</p> <p>n. enthält Ereignisse der Grunderkrankung</p> <p>o. stratifiziert nach geografischer Region</p> <p>p. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3; Die Einteilung des Schweregrads von UEs, für die keine CTCAE-Kriterien definiert sind, erfolgte durch die Prüffärztin / den Prüffarzt mittels einer 5-Punkte-Skala (Grad 1: mild; Grad 2: moderat; Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich; Grad 5: tödlich [zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1, Nebenwirkungen]).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; 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; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TranQoL: Transfusion-dependent Quality of Life Questionnaire; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, stetig, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Luspatercept			Placebo			Luspatercept vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn ^b MW (SD)	Änderung zu Entblindung MW [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien- beginn ^b MW (SD)	Änderung zu Entblindung MW [95 %-KI]	
BELIEVE							
Morbidity (bis Entblindung)							
<i>Transfusionslast / 24 Wochen</i>	223	14,5 (3,6)	-2,35 [-2,75; -1,96]	111	14,8 (3,5)	0,43 [-0,12; 0,99]	-2,79 [-3,46; -2,12]; < 0,001 ^c
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. transfundierte Erythrozytenkonzentrate innerhalb von 24 Wochen basierend auf dem 24-Wochen-Intervall vor bzw. am Tag der 1. Dosis der Studienmedikation</p> <p>c. ANCOVA Modell adjustiert nach geografischer Region und Baselinewert</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>							

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

Mortalität

Gesamtmortalität

In beiden Behandlungsarmen trat jeweils 1 Todesfall auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidity

Transfusionsvermeidung

Bei der Transfusionsvermeidung zeigt sich für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die über ≥ 24 Wochen keine Transfusionen benötigten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Transfusionsvermeidung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 und TranQoL

Für die Endpunkte SF-36v2 und TranQoL zeigt sich jeweils kein statistisch 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 Nachteil von Luspatercept. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es lässt sich nicht ausschließen, dass im Luspatercept-Arm ein relevanter Anteil der – insbesondere im späteren Verlauf der Behandlung – aufgetretenen SUEs (siehe Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 2 in I Anhang B) bei einem frühzeitigen Behandlungsabbruch gemäß den Vorgaben der Fachinformation vermeidbar gewesen wäre (siehe Abschnitt I 3.2). Das Ausmaß des beobachteten Effekts lässt sich aufgrund der Unsicherheiten bei der Anwendung von Luspatercept in der Studie BELIEVE – potenzielle Fortführung der Therapie trotz fehlender Reduktion der Transfusionslast mit der höchsten Luspatercept-Dosis – für diesen Endpunkte nicht quantifizieren.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Luspatercept. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es lässt sich nicht ausschließen, dass im Luspatercept-Arm ein relevanter Anteil der – insbesondere im späteren Verlauf der Behandlung – aufgetretenen schweren UEs (siehe Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 3 in I Anhang B) bei einem frühzeitigen Behandlungsabbruch gemäß den Vorgaben der Fachinformation vermeidbar gewesen wäre (siehe Abschnitt I 3.2). Das Ausmaß des beobachteten Effekts lässt sich aufgrund der Unsicherheiten bei der Anwendung von Luspatercept in der Studie BELIEVE – potenzielle Fortführung der Therapie trotz fehlender Reduktion der Transfusionslast mit der höchsten Luspatercept-Dosis – für diesen Endpunkte nicht quantifizieren.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder

geringeren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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.

Die meisten Ereignisse traten bereits früh im Verlauf der Behandlung auf (siehe Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 4 in I Anhang B). Die beschriebene Unsicherheit bei der Anwendung von Luspatercept in der Studie BELIEVE (siehe Abschnitt I 3.2) – potenzielle Fortführung der Therapie trotz fehlender Reduktion der Transfusionslast mit der höchsten Luspatercept-Dosis – ist für die Bestimmung des Ausmaßes des beobachteten Effekts für den Endpunkt Knochenschmerzen (PT, UEs) daher ohne Konsequenz. Das Ausmaß des beobachteten Effekts lässt sich für diesen Endpunkt quantifizieren.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (≤ 32 vs. > 32 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Beta-Thalassämie-Genotyp (β^0/β^0 vs. Nicht β^0/β^0)
- 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.

Der pU legt Subgruppenanalysen nur für die präspezifizierte Analyse zum Auswertungszeitpunkt zu Woche 48 vor, nicht jedoch für den vom pU ergänzend dargestellten Auswertungszeitpunkt bis zur Entblindung der Studie, der für die Nutzenbewertung in dieser chronischen Erkrankung als längerer Beobachtungszeitraum als sinnvoll erachtet wird. Aus den im Dossier vorgelegten Subgruppenanalysen zur Gesamtmortalität, Reduktion der Transfusionslast, SF-36v2, TranQoL und zu Nebenwirkungen zum Auswertungszeitpunkt zu

Woche 48 ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik jedoch keine Effektmodifikationen. Zur Änderung der Transfusionslast sowie zur Transfusionsvermeidung liegen jedoch für die betrachteten Subgruppenmerkmale für keinen Auswertungszeitpunkt Subgruppenanalysen vor. Für eine vollständige Beurteilung potenzieller Effektmodifikationen wären jedoch für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen für den Auswertungszeitpunkt bis zur Entblindung der Studie erforderlich.

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 [21].

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).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Luspatercept vs. zweckmäßige Vergleichstherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Luspatercept vs. Placebo Ereignisanteil (%) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität (bis Entblindung)		
Gesamtmortalität	0,4 % vs. 0,9 % RR: 0,50 [0,03; 7,92] p = 0,736	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität (bis Entblindung)		
Transfusionsvermeidung ≥ 24 Wochen	2,2 % vs. 0 % RR: 5,52 [0,31; 99,03] p = 0,120	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (zu Woche 48)		
SF-36v2		
körperlicher Summenscore (PCS; Verbesserung um ≥ 9,4 Punkte)	6,6 % vs. 5,5 % RR: 1,21 [0,44; 3,34] p = 0,714	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore (MCS; Verbesserung um ≥ 9,6 Punkte)	9,3 % vs. 7,7 % RR: 1,20 [0,52; 2,77] p = 0,674	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
TranQoL		
Gesamtscore (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)	10,8 % vs. 7,7 % RR: 1,38 [0,61; 3,13] p = 0,436	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Luspatercept vs. zweckmäßige Vergleichstherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Luspatercept vs. Placebo Ereignisanteil (%) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen (bis Entblindung)		
SUEs	16,6 % vs. 7,3 % RR: 2,26 [1,09; 4,69] RR: 0,44 [0,21; 0,92] ^c p = 0,029 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^d
schwere UEs	31,4 % vs. 17,4 % RR: 1,80 [1,15; 2,83] RR: 0,56 [0,35; 0,87] ^c p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^d
Abbruch wegen UEs	6,7 % vs. 1,8 % RR: 3,67 [0,85; 15,77] p = 0,080	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Knochenschmerzen (UEs)	19,7 % vs. 8,3 % RR: 2,39 [1,23; 4,67] RR: 0,42 [0,21; 0,81] ^c p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.3, Nebenwirkungen</p> <p>KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; MCS: Mental Component Summary; n. b.: nicht berechenbar; PCS: Physical Component Summary; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TranQoL: Transfusion-dependent Quality of Life Questionnaire; 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
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Knochenschmerzen (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich negative Effekte für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, insbesondere Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Schaden bei schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Ausmaß dieser Effekte lässt sich aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten bei der Anwendung von Luspatercept in der Studie BELIEVE – potenzielle Fortführung der Therapie trotz fehlender Reduktion der Transfusionslast mit der höchsten Luspatercept-Dosis – für diese Endpunkte nicht quantifizieren. Gleichzeitig bleibt in der vorliegenden Indikation unklar, ob die beobachteten statistisch signifikanten Unterschiede bei der ergänzend dargestellten Reduktion der Transfusionslast relevante Vorteile für Luspatercept bedeuten, auch wenn in der Studie BELIEVE nur einzelne Patientinnen und Patienten eine länger andauernde vollständige Transfusionsvermeidung erreichen konnten. So erreichten 18 % vs. 1 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Vergleichsarm eine Halbierung ihrer Transfusionslast über ≥ 24 Wochen. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erzielten im Zeitraum bis zur Entblindung im Mittel eine Reduktion von ca. 2 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten / 24 Wochen, während die Transfusionslast bei den Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nahezu unverändert blieb.

Zusammenfassend ist in dieser Datenkonstellation für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, der Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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 ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist ^b	eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Luspatercept für sie nicht infrage kommt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

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

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2020 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Luspatercept festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

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 3, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study To Determine The Efficacy And Safety of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo In Adults Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions Due To Beta (β)-Thalassemia; study ACE-536-B-THAL-001; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
3. Celgene. A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study To Determine The Efficacy And Safety of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo In Adults Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions Due To Beta (β)-Thalassemia; study ACE-536-B-THAL-001; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2019.
4. Celgene. A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study To Determine The Efficacy And Safety of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo In Adults Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions Due To Beta (β)-Thalassemia; The "BELIEVE" Trial; study ACE-536-B-THAL-001; Health-Related Quality Of Life Report [unveröffentlicht]. 2019.
5. Celgene. A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo in Adults Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions Due to Beta-Thalassemia [online]. [Zugriff: 31.05.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003224-31.
6. Celgene. An Efficacy and Safety Study of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo in Adults Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions Due to Beta (β) Thalassemia (BELIEVE) [online]. 2023 [Zugriff: 31.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604433>.
7. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. N Engl J Med 2020; 382(13): 1219-1231. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1910182>.
8. Bristol Myers Squibb. Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 17.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Beta Thalassämie Leitlinie [online]. 2022 [Zugriff: 20.04.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@guideline/html/index.html>.

10. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J et al. 2021 Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 4rd Edition - Version 2.0 [online]. 2021 [Zugriff: 20.04.2023]. URL: <https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-4th-edition-2021-v2/>.
11. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien. Version: 025/029_V3 [online]. 2022 [Zugriff: 14.04.2023]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-029l_S2k_Diagnostik-Therapie-der-sekundaeren-Eisenueberladung-bei-Patienten-mit-angeborenen-Anaemien_2022-03_1.pdf.
12. Cario H, Stahnke K, Kohne E. [Beta-thalassemia in Germany. Results of cooperative beta-thalassemia study]. Klin Padiatr 1999; 211(6): 431-437. <https://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1043828>.
13. Cario H, Stahnke K, Sander S et al. Epidemiological situation and treatment of patients with thalassemia major in Germany: results of the German multicenter beta-thalassemia study. Ann Hematol 2000; 79(1): 7-12. <https://dx.doi.org/10.1007/s002770050002>.
14. Vetter B, Schwarz C, Kohne E et al. Beta-thalassaemia in the immigrant and non-immigrant German populations. Br J Haematol 1997; 97(2): 266-272. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.342674.x>.
15. Kohne E, Kleihauer E. Hemoglobinopathies: a longitudinal study over four decades. Dtsch Arztebl Int 2010; 107(5): 65-71. <https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2010.0065>.
16. Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin. Studienbericht Epidemiologie und Charakteristika von Patienten mit Beta-Thalassämie in Deutschland [unveröffentlicht]. 2022.
17. Klonizakis P, Klaassen R, Sousos N et al. Evaluation of the Greek TranQol: a novel questionnaire for measuring quality of life in transfusion-dependent thalassemia patients. Ann Hematol 2017; 96(11): 1937-1944. <https://dx.doi.org/10.1007/s00277-017-3122-7>.
18. Klaassen RJ. Introducing the Tran Qol: A New Disease-Specific Quality of Life Measure for Children and Adults with Thalassemia Major. J Blood Disord Transfus 2013; 04(04): 1000150. <https://dx.doi.org/10.4172/2155-9864.1000150>.
19. Klaassen RJ, Barrowman N, Merelles-Pulcini M et al. Validation and reliability of a disease-specific quality of life measure (the TranQol) in adults and children with thalassaemia major. Br J Haematol 2014; 164(3): 431-437. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.12631>.
20. 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.

21. 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>.

22. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); Version 4.03 [online]. 2010 [Zugriff: 28.07.2023]. URL:

https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.

23. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

[https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
luspatercept OR ACE-536

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
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

Suchstrategie
luspatercept OR ACE-536 OR ACE536 OR ACE 536

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

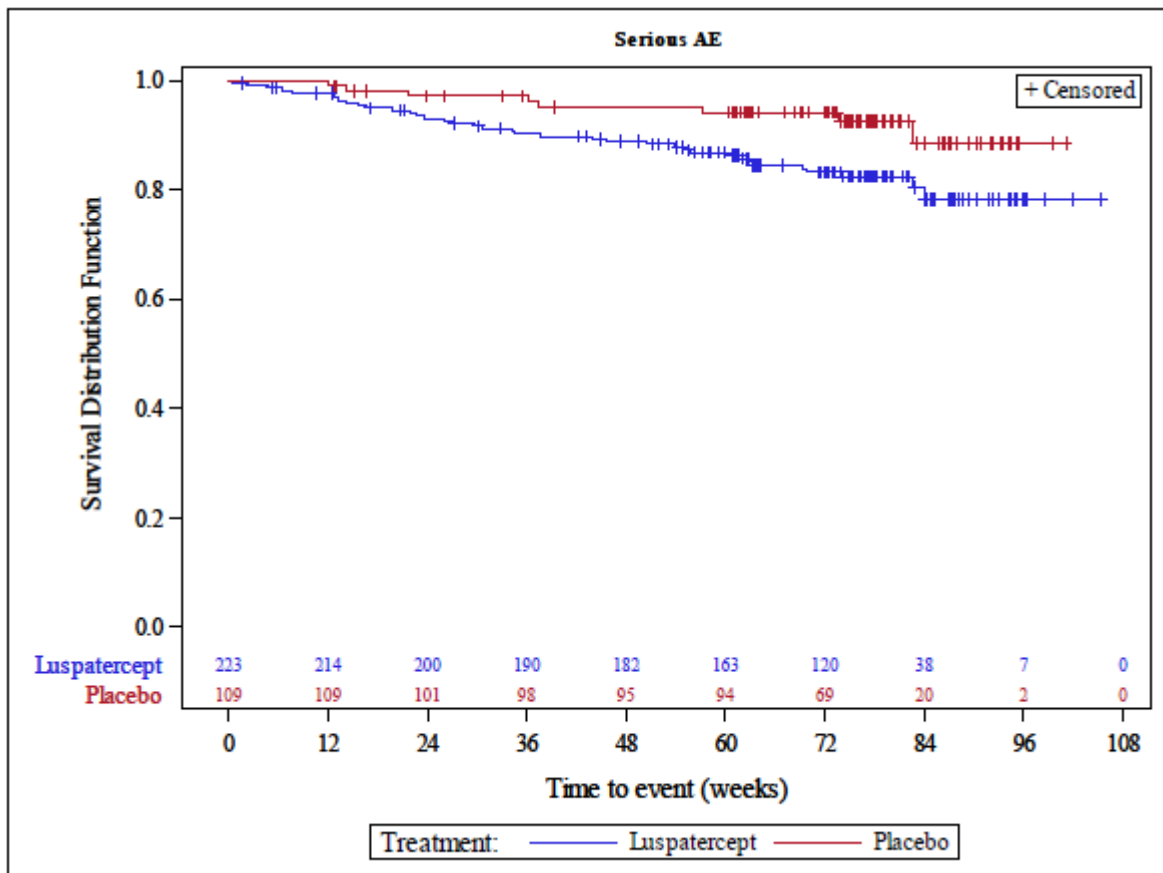


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (bis Entblindung; Datenschnitt: 05.01.2021)

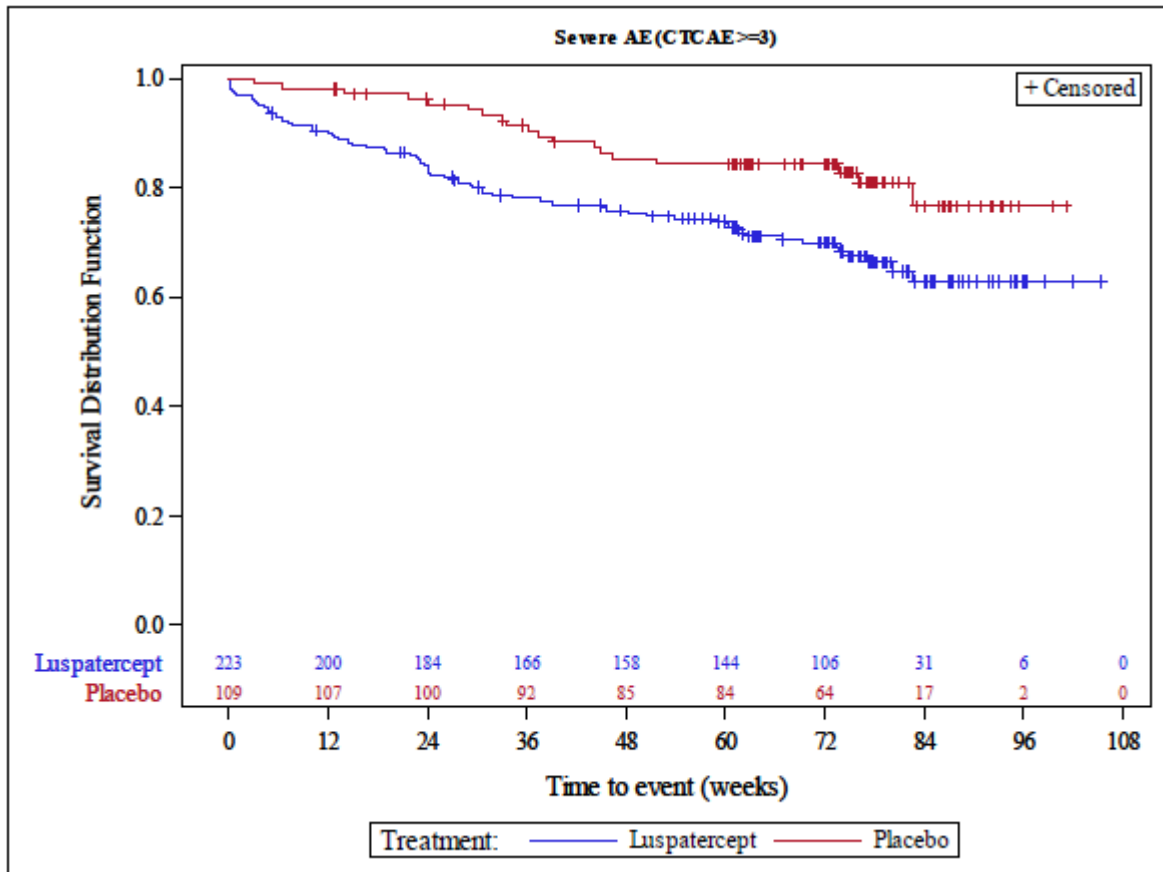


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; bis Entblinding; Datenschnitt: 05.01.2021)

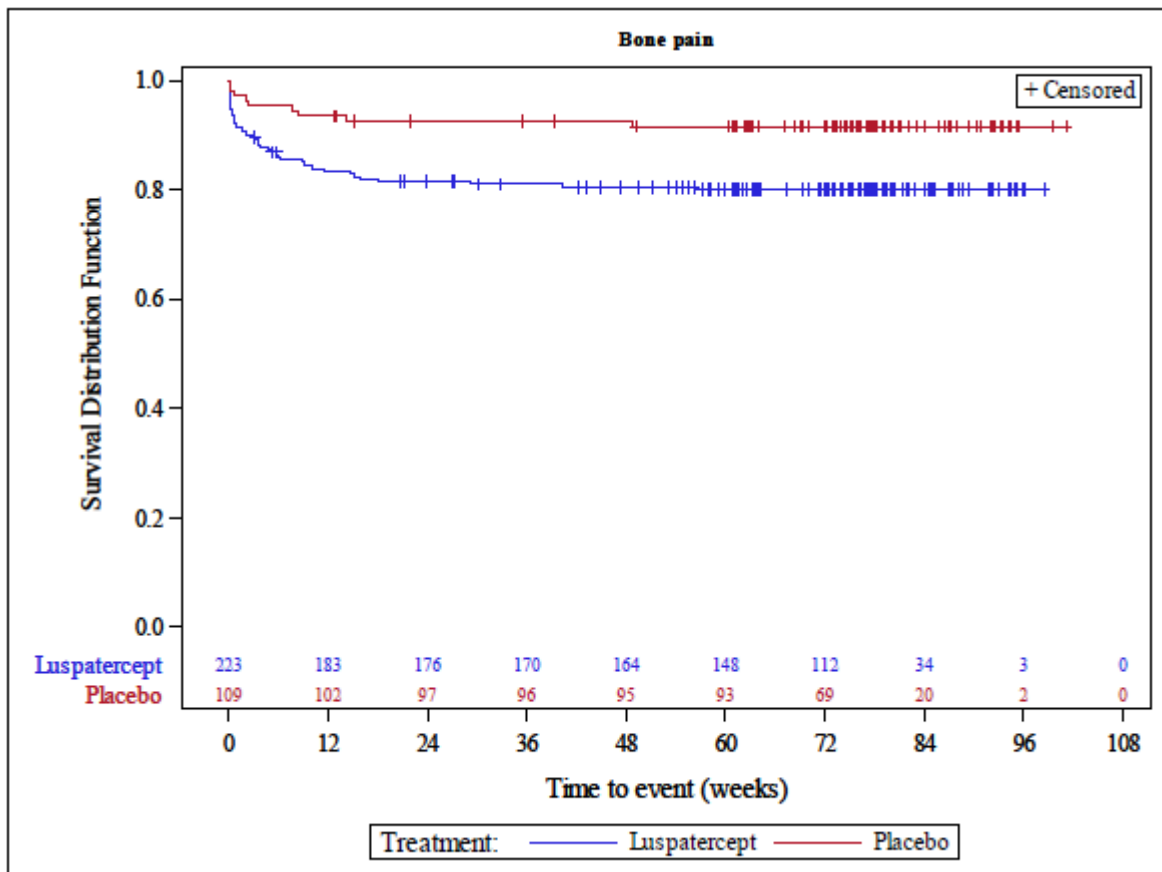


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Knochenschmerzen (PT; bis Entblindung; Datenschnitt: 05.01.2021)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 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 ≥ 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^a – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Luspatercept N = 223	Placebo N = 109
BELIEVE		
Gesamtrate UEs^{c, d}		
Blood and lymphatic system disorders	36 (16,1)	8 (7,3)
Anaemia	11 (4,9)	2 (1,8)
Cardiac disorders	26 (11,7)	10 (9,2)
Ear and labyrinth disorders	16 (7,2)	8 (7,3)
Eye disorders	15 (6,7)	10 (9,2)
Gastrointestinal disorders	87 (39,0)	40 (36,7)
Abdominal pain	19 (8,5)	7 (6,4)
Abdominal pain upper	17 (7,6)	8 (7,3)
Diarrhoea	29 (13,0)	14 (12,8)
Dyspepsia	12 (5,4)	1 (0,9)
Nausea	22 (9,9)	6 (5,5)
Toothache	12 (5,4)	5 (4,6)
Vomiting	21 (9,4)	8 (7,3)
General disorders and administration site conditions	108 (48,4)	48 (44,0)
Asthenia	24 (10,8)	11 (10,1)
Fatigue	30 (13,5)	16 (14,7)
Influenza like illness	18 (8,1)	8 (7,3)
Pain	13 (5,8)	4 (3,7)
Pyrexia	38 (17,0)	24 (22,0)
Hepatobiliary disorders	17 (7,6)	5 (4,6)
Infections and infestations	151 (67,7)	74 (67,9)
Gastroenteritis	13 (5,8)	9 (8,3)
Influenza	19 (8,5)	8 (7,3)
Nasopharyngitis	11 (4,9)	4 (3,7)
Pharyngitis	23 (10,3)	15 (13,8)
Tonsillitis	11 (4,9)	2 (1,8)
Upper respiratory tract infection	67 (30,0)	42 (38,5)
Injury, poisoning and procedural complications	51 (22,9)	25 (22,9)
Investigations	53 (23,8)	14 (12,8)
Liver iron concentration increased	11 (4,9)	2 (1,8)
Metabolism and nutrition disorders	36 (16,1)	10 (9,2)
Hyperuricaemia	16 (7,2)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	141 (63,2)	62 (56,9)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Luspatercept N = 223	Placebo N = 109
Arthralgia	46 (20,6)	15 (13,8)
Back pain	62 (27,8)	33 (30,3)
Bone pain	44 (19,7)	9 (8,3)
Musculoskeletal pain	16 (7,2)	11 (10,1)
Myalgia	22 (9,9)	11 (10,1)
Neck pain	10 (4,5)	9 (8,3)
Osteoporosis	13 (5,8)	7 (6,4)
Pain in extremity	22 (9,9)	12 (11,0)
Pain in jaw	10 (4,5)	0 (0)
Spinal pain	10 (4,5)	5 (4,6)
Nervous system disorders	93 (41,7)	33 (30,3)
Dizziness	26 (11,7)	5 (4,6)
Headache	61 (27,4)	27 (24,8)
Lethargy	11 (4,9)	4 (3,7)
Psychiatric disorders	19 (8,5)	5 (4,6)
Renal and urinary disorders	21 (9,4)	13 (11,9)
Reproductive system and breast disorders	21 (9,4)	11 (10,1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	75 (33,6)	30 (27,5)
Cough	33 (14,8)	13 (11,9)
Nasal congestion	13 (5,8)	3 (2,8)
Oropharyngeal pain	32 (14,3)	12 (11,0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	55 (24,7)	18 (16,5)
Urticaria	14 (6,3)	4 (3,7)
Vascular disorders	29 (13,0)	6 (5,5)
Hypertension	20 (9,0)	3 (2,8)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen c. Ereignisse, die im Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation bis zur Entblindung der Studie aufgetreten sind d. enthält Ereignisse der Grunderkrankung</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^a – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Luspatercept N = 223	Placebo N = 109
SOC^b		
PT^b		
BELIEVE		
Gesamtrate SUEs^{c, d}	37 (16,6)	8 (7,3)
Infections and infestations	14 (6,3)	5 (4,6)
<p>a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>c. Ereignisse, die im Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation bis zur Entblindung der Studie aufgetreten sind</p> <p>d. enthält Ereignisse der Grunderkrankung</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^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Luspatercept N = 223	Placebo N = 109
BELIEVE		
Gesamtrate schwere UEs^{c, d, e} (CTCAE-Grad ≥ 3)	70 (31,4)	19 (17,4)
Blood and lymphatic system disorders	11 (4,9)	0 (0)
Infections and infestations	15 (6,7)	8 (7,3)
Investigations	14 (6,3)	7 (6,4)
Metabolism and nutrition disorders	10 (4,5)	1 (0,9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10 (4,5)	1 (0,9)
Nervous system disorders	10 (4,5)	1 (0,9)
<p>a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 23.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. Die Einteilung des Schweregrads von UEs, für die keine CTCAE-Kriterien definiert sind, erfolgte durch die Prüffärztin / den Prüffarzt mittels einer 5-Punkte-Skala (Grad 1: mild; Grad 2: moderat; Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich; Grad 5: tödlich [zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1, Nebenwirkungen]).</p> <p>d. Ereignisse, die im Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation bis zur Entblindung der Studie aufgetreten sind</p> <p>e. enthält Ereignisse der Grunderkrankung</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: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Luspatercept N = 233	Placebo N = 109
BELIEVE		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^{b, c}	15 (6,7)	2 (1,8)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0,4)	0 (0)
Extramedullary haemopoiesis	1 (0,4)	0 (0)
Cardiac disorders	1 (0,4)	0 (0)
Sinus tachycardia	1 (0,4)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	3 (1,3)	0 (0)
Chest discomfort	1 (0,4)	0 (0)
Malaise	1 (0,4)	0 (0)
Pain	1 (0,4)	0 (0)
Pyrexia	1 (0,4)	0 (0)
Swelling face	1 (0,4)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	2 (0,9)	1 (0,9)
Cholecystitis acute	0 (0)	1 (0,9)
Drug-induced liver injury	1 (0,4)	0 (0)
Portal vein thrombosis	1 (0,4)	0 (0)
Infections and infestations	1 (0,4)	0 (0)
Splenic abscess	1 (0,4)	0 (0)
Investigations	1 (0,4)	0 (0)
Blood uric acid increased	1 (0,4)	0 (0)
Urine albumin/creatinine ratio increased	1 (0,4)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (2,2)	0 (0)
Arthralgia	2 (0,9)	0 (0)
Back pain	2 (0,9)	0 (0)
Bone pain	1 (0,4)	0 (0)
Myalgia	1 (0,4)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0,4)	0 (0)
Hepatocellular carcinoma	1 (0,4)	0 (0)
Nervous system disorders	1 (0,4)	0 (0)
Headache	1 (0,4)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (1,3)	0 (0)
Cough	1 (0,4)	0 (0)
Dyspnoea exertional	1 (0,4)	0 (0)
Pulmonary embolism	1 (0,4)	0 (0)

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Luspatercept N = 233	Placebo N = 109
Vascular disorders	2 (0,9)	1 (0,9)
Deep vein thrombosis	2 (0,9)	0 (0)
Hypertension	0 (0)	1 (0,9)
Thrombophlebitis superficial	1 (0,4)	0 (0)
a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen b. Ereignisse, die im Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation bis zur Entblindung der Studie aufgetreten sind c. enthält Ereignisse der Grunderkrankung 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, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich:
Luspatercept vs. Placebo

Studie	Luspatercept		Placebo		Luspatercept vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Endpunktkategorie (Zeitpunkt)					RR [95 %-KI]; p-Wert^a
Endpunkt					
BELIEVE					
Morbidität (bis Entblindung)					
Gesamthospitalisierung	224	40 (17,9)	112	5 (4,5)	4,00 [1,62; 9,85]; < 0,001
a. eigene Berechnung: RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [23])					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

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 Dosisgabe eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat (EK) erfolgt, ist der Hb-Spiegel vor der Transfusion als Grundlage für die Dosierung heranzuziehen.

Die empfohlene Anfangsdosis von Reblozyl® ist 1,0 mg/kg, verabreicht einmal alle drei Wochen.

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

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

Erhöhung auf die nächste Dosisstufe

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

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

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

*Nur bei nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie

Dosisreduktion und Dosisverzögerung

Ist der Hb-Wert ohne Transfusion für mindestens 3 Wochen $\geq 11,5$ g/dl, sollte mit der nächsten Dosis gewartet werden, bis der Hb-Wert $\leq 11,0$ g/dl ist. Kommt es gleichzeitig zu einem schnellen Anstieg des Hb-Werts im Vergleich zum Vordosis-Hb-Wert (> 2 g/dl

innerhalb von 3 Wochen ohne Transfusion), ist nach der Dosisverzögerung eine Dosisreduktion um eine Stufe zu erwägen.

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

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

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

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

*Nur bei nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie

Dosisänderung aufgrund von Nebenwirkungen

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

Tabelle 1-15: Anweisungen für Dosisänderungen

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

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

Versäumte Dosen

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

Patienten mit Verlust des Ansprechens

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

Behandlungsabbruch

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

Gegenanzeigen

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation (Liste der sonstigen Bestandteile) genannten sonstigen Bestandteile.*
- *Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation)*
- *Patient:innen, die eine Behandlung zur Kontrolle des Wachstums von Herden extramedullärer Hämatopoese benötigen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).*

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Thromboembolische Ereignisse

Bei Patient:innen mit Beta-Thalassämie wurden thromboembolische Ereignisse (TEE) bei 3,6 % (8/223) der mit Luspatercept behandelten transfusionsabhängigen Patient:innen in

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

Herde extramedullärer Hämatopoese

Bei Patient:innen mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie wurden bei 3,2 % (10/315) der in der pivotalen Studie und in der Langzeit-Beobachtungsstudie mit Luspatercept behandelten Patient:innen Herde extramedullärer Hämatopoese (EMH-Herde) festgestellt. Symptome einer Rückenmarkskompression aufgrund von EMH-Herden traten bei 1,9 % (6/315) der mit Luspatercept behandelten Patient:innen auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patient:innen mit EMH-Herden kann es während der Behandlung zu einer Verschlimmerung dieser Herde und zu Komplikationen kommen. Die Anzeichen und Symptome können je nach anatomischer Lokalisation variieren. Die Patient:innen sollten zu Beginn und während der Behandlung auf Symptome und Anzeichen von EMH-Herden oder auf durch EMH-Herde bedingte Komplikationen überwacht und entsprechend den klinischen Leitlinien behandelt werden. Bei schwerwiegenden Komplikationen durch EMH-Herde muss die Behandlung mit Luspatercept abgebrochen werden.

Erhöhter Blutdruck

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

aktuellen klinischen Leitlinien für Hypertonie behandelt werden (siehe Tabelle 1-15). Der potenzielle Nutzen einer Behandlung mit Reblozyl® muss bei anhaltender Hypertonie oder bei Verschlimmerung einer bereits bestehenden Hypertonie neu bewertet werden.

Natriumgehalt

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

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

Gemäß Risikomanagementplan wurden bzgl. der Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit (Sicherheitsbedenken) zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung 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
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.9
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.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.12
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.13
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.13
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.13
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.17
II 3 Literatur.....	II.18

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

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

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosen)
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
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
TDT	Transfusion-dependent Beta-Thalassemia (transfusionsabhängige Beta-Thalassämie)

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

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (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 transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (TDT) verbunden ist [1].

Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Luspatercept für sie nicht infrage kommt.

Zur Zielpopulation gehören laut pU Patientinnen und Patienten mit Beta-Thalassämie, die lebenslang auf regelmäßige Erythrozytenkonzentrat(EK)-Transfusionen angewiesen sind.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

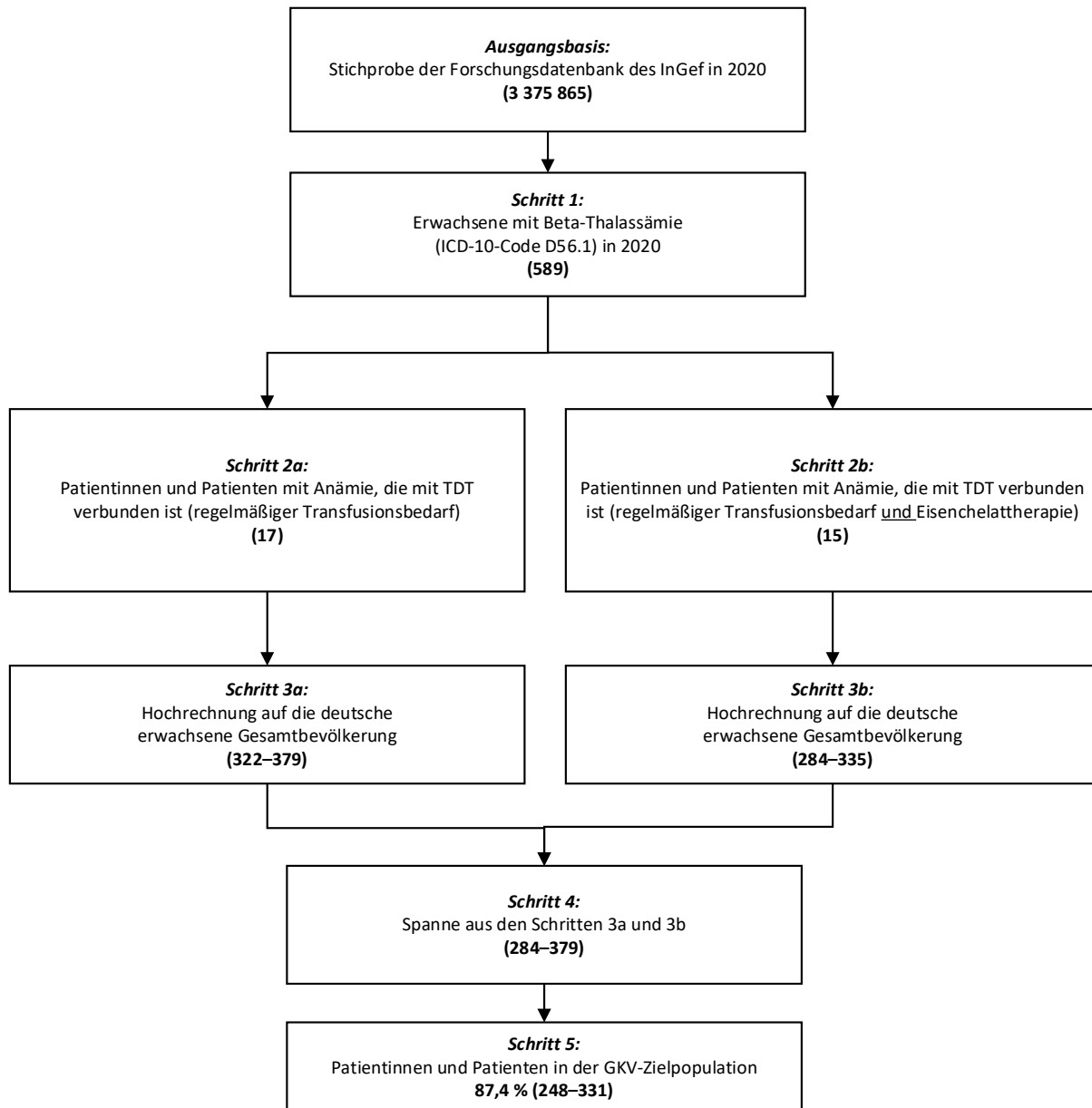
Derzeit kommen dem pU zufolge – neben Luspatercept – für die symptomatische Behandlung der TDT nur eine regelmäßige EK-Transfusionstherapie, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren, infrage.

Laut pU besteht ein hoher ungedeckter Bedarf an Therapieoptionen, die zu einer besseren Kontrolle der Erkrankung, insbesondere der Anämie, führen und Folgekomplikationen frühzeitig vorbeugen sowie die Lebensqualität verbessern.

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.



Angabe der Anzahl an Personen für den jeweiligen Schritt in Klammern

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

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

Der pU ermittelt die Patientenzahl anhand der Methodik, die er bereits im Dossier zum vorangegangenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Luspatercept im Jahr 2020 im selben Anwendungsgebiet vorgelegt hatte [2]. Im vorliegenden Verfahren zieht der pU nun aktuellere Daten heran. Das Vorgehen des pU wird im Folgenden eingehender beschrieben.

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) (2015 bis 2020, ca. 4,8 Millionen Versicherte) [3]. Die Datenbank des InGef enthält anonymisierte Routedaten von ca. 8 Millionen Versicherten verschiedener deutscher Krankenkassen – vorwiegend Betriebs- und Innungskrankenkassen [3]. 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 [3].

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 [3].

Schritte 2a und 2b: Patientinnen und Patienten mit Anämie, die mit TDT verbunden ist

Der pU operationalisiert die Therapiebedürftigkeit einer Anämie, die mit TDT verbunden ist, über

- mindestens 6 EK-Transfusionen innerhalb von 24 Wochen, ausgehend von jeder einzelnen Transfusion (Schritt 2a), oder
- mindestens 6 EK-Transfusionen innerhalb von 24 Wochen, ausgehend von jeder einzelnen Transfusion, und mindestens 1 Verordnung einer Eisenchelatherapie im Auswertungsjahr 2020 (Schritt 2b).

Die EK-Transfusionen wurden anhand des Operationen- und Prozedurenschlüssel(OPS)-Codes 8-800.c „Erythrozytenkonzentrat“ beziehungsweise der Sonder-Pharmazentralnummer (PZN) 02567484 „Erythrozytenkonzentrate ohne PZN“ operationalisiert [3].

Die Verordnungen für eine Eisenchelatherapie wurden für folgende in Deutschland zugelassene Wirkstoffe anhand ihrer Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)-Codes¹ (in

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2020 [4].

Klammern) erfasst: Deferoxamin (V03AC01), Deferipron (V03AC02) und Deferasirox (V03AC03).

Der pU gibt für diesen Schritt 17 Patientinnen und Patienten mit regelmäßigem Transfusionsbedarf (Schritt 2a) bzw. 15 Patientinnen und Patienten mit regelmäßigem Transfusionsbedarf und Eisenchelatherapie (Schritt 2b) in der Stichprobe an.

Schritte 3a und 3b: 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 [5]. 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 17 bzw. 15 Patientinnen und Patienten aus dem Schritt 2a bzw. 2b die Anteile an der Anzahl von 589 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Beta-Thalassämie aus Schritt 1. Als Ergebnis gibt der pU einen Anteilswert von 2,89 % bzw. 2,55 % an. Diese Anteilswerte 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 Spannen von 322 bis 379 Patientinnen und Patienten mit regelmäßigem Transfusionsbedarf bzw. 284 bis 335 Patientinnen und Patienten mit regelmäßigem Transfusionsbedarf und Eisenchelatherapie.

Schritt 4: Spanne aus den Schritten 3a und 3b

Aus den Ergebnissen aus den Schritten 3a und 3b ermittelt der pU eine Spanne von insgesamt 284 bis 379 Patientinnen und Patienten.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,4 % [6,7] ermittelt der pU eine Anzahl von 248 bis 331 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [6,7].

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Grundlage des vorliegenden Dossiers in der Größenordnung plausibel.

Einordnung in voriges Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet

Im 1. Dossier zu Luspatercept im gleichen Anwendungsgebiet [2] wurde eine Anzahl von 171 bis 301 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation angegeben. Die nun vom pU

angegebene Anzahl von 248 bis 331 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation basiert – bei gleicher Methodik – auf aktuelleren Daten und ist somit vorzuziehen. Neben den unterschiedlichen Datenständen können die Abweichungen zwischen den damaligen und den nun vorgelegten Patientenzahlen auch auf die geringen Fallzahlen in den Stichproben (10 bis 15 [2] bzw. 15 bis 17 [siehe Abschnitt II 1.3.1]) und eine entsprechend niedrige Präzision zurückzuführen sein.

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 ^a	Kommentar
Luspatercept	Erwachsene mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist ^b	248–331	Die Angabe ist in der Größenordnung plausibel.

a. Angabe des pU

b. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Luspatercept für sie nicht infrage kommt.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (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 macht für die Chelattherapie Angaben zu den Wirkstoffen Deferoxamin, Deferipron und Deferasirox. Der pU liefert ebenso Angaben zu den Kombinationen von Deferipron mit Deferoxamin sowie Deferipron mit Deferasirox. In der Fachinformation von Deferasirox [8] ist angegeben, dass es nicht mit anderen Eisenchelatherapien kombiniert werden darf. Vor diesem Hintergrund werden die Angaben des pU zur Kombination von Deferipron mit Deferasirox nicht dargestellt und nicht bewertet.

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 und Deferasirox 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 alle Wirkstoffe – in Übereinstimmung mit den Fachinformationen [1,8-10] – 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.

Deferasirox wird 1-mal täglich als Filmtablette verabreicht [8], sodass der pU 365 Behandlungstage pro Jahr veranschlagt [8].

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 [9]. Der pU ermittelt auf dieser Basis eine Spanne von 260,7 bis 365 Behandlungstagen pro Jahr.

Deferipron wird täglich, aufgeteilt auf 3 Einzelgaben, als Filmtablette verabreicht [10]. Auf dieser Basis setzt der pU 365 Behandlungstage (1095 Behandlungen) pro Jahr an [10].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Luspatercept und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [1,8-10].

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe für Luspatercept entsprechen der Spanne aus minimaler und maximaler Erhaltungsdosis gemäß Fachinformation (0,8 mg/kg bis 1,25 mg/kg Körpergewicht) [1].

Für Deferasirox veranschlagt der pU die in der Fachinformation empfohlene Tagesdosis von 3,5 mg/kg bis 28 mg/kg Körpergewicht [8].

Für Deferoxamin veranschlagt der pU die durchschnittliche Tagesdosis, die laut Fachinformation in der Regel zwischen 20 mg/kg und 60 mg/kg Körpergewicht liegt [9].

Für Deferipron veranschlagt der pU eine tägliche Gesamtdosis von 75 mg/kg bis 100 mg/kg Körpergewicht, verteilt auf 3 Gaben pro Tag. Die untere Grenze entspricht der normalen Dosierung gemäß Fachinformation. Die obere Grenze basiert auf der Angabe, dass die Dosis 100 mg/kg pro Tag nicht überschreiten sollte [10].

Der Verbrauch von Luspatercept, Deferasirox, Deferoxamin und Deferipron richtet sich nach dem Körpergewicht [1,8-10]. 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 [11]. Mittlerweile sind die Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2021 verfügbar [12]. Denen zufolge liegt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77,7 kg. Unter Berücksichtigung von Verwurf führt dies ausschließlich bei Deferasirox zu einem höheren Verbrauch pro Patientin bzw. Patient.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Luspatercept und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2023 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Luspatercept, Deferasirox und Deferipron veranschlagt der pU [1,8,10] keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Deferasirox und Deferipron entspricht dies den Fachinformationen [8,10].

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. Beispielhaft 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 [13]. 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 [9] 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. Demzufolge können auch für Deferipron in Kombination mit Deferoxamin die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen niedriger ausfallen als vom pU 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 [14,15].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Luspatercept Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 64 185,82 € 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 [14,15]. 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 in der vorliegenden Bewertung 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.

Der pU ermittelt für die Chelattherapie mit Deferasirox Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 378,06 € bis 2679,10 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind für die von ihm veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel.

Für die Chelattherapie mit Deferoxamin als Monotherapie 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.

Der pU ermittelt für den Wirkstoff Deferipron Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 8070,15 € bis 10 087,69 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind für die von ihm veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel.

Für die Chelattherapie mit Deferipron in Kombination mit Deferoxamin an 5 bis 7 Tagen pro Woche ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 85 981,39 € bis 144 947,16 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Deferoxamin sowie Kosten gemäß Hilfstaxe für Deferoxamin. 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.

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 (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Luspatercept	Erwachsene mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	62 445,82–83 815,63	0	1740,00	64 185,82–85 555,63	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						
bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit EK		patienten-individuell	nicht zutreffend	nicht zutreffend	patienten-individuell	Die Angaben des pU sind plausibel.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Deferasirox	Erwachsene mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	378,06–2679,10	0	0	378,06–2679,10	Die Angaben sind für die vom pU veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel.
Deferoxamin		18 411,68–51 555,52	45 421,76–63 593,95	14 077,80–19 710,00	77 911,24–134 859,47	Die Angaben zu Arzneimittelkosten sowie Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können niedriger liegen als vom pU angegeben.
Deferipron ^b		8070,15–10 087,69	0	0	8070,15–10 087,69	Die Angaben sind für die vom pU veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel.
Deferipron ^c + Deferoxamin		26 481,83–61 643,21	45 421,76–63 593,95	14 077,80–19 710,00	85 981,39–144 947,16	Die Angaben zu Arzneimittelkosten sowie Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können niedriger liegen als vom pU angegeben.

a. Angaben des pU

b. Deferipron ist als Monotherapie zugelassen, wenn eine aktuelle Chelattherapie kontraindiziert oder ungeeignet ist [10]. Der pU sieht Deferipron nur in Kombinationstherapien als von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst an. Die Kostenangaben des pU für Deferipron in Kombinationstherapien gelten auch für die Monotherapie und werden hier als solche dargestellt, weil in der vorliegenden Bewertung Deferipron als Monotherapie nicht als explizit von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgeschlossen angesehen wird.

c. Deferipron in Kombination mit einem anderen Chelatbildner ist zugelassen, wenn eine Monotherapie mit einem Eisenchelatbildner ineffektiv ist oder wenn die Verhinderung oder Behandlung lebensbedrohender Eisenüberlast (vor allem des Herzens) eine schnelle oder intensive Korrektur rechtfertigt [10].

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

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 ergeben würde.

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. Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 14.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Celgene. Luspatercept (Reblozyl): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 20.07.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/574/#dossier>.
3. Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin. Studienbericht Epidemiologie und Charakteristika von Patienten mit Beta-Thalassämie in Deutschland [unveröffentlicht]. 2022.
4. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen, Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020 [online]. 2019 [Zugriff: 14.07.2023]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2020.html>.
5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen ab 2011 [online]. 2022 [Zugriff: 14.07.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2022 [online]. 2023 [Zugriff: 14.07.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
7. 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: 14.07.2023]. 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=
8. Novartis Pharma. EXJADE Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 14.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Demo Pharmaceuticals. 2178073; Deferoxaminmesilat 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; Noridem Enterprises Ltd.; 8095945; Fachinformation [online]. 2017 [Zugriff: 21.07.2023]. URL: https://portal.dimdi.de/amguifree/?accessid=amis_off_am_ppv&lang=de.

10. Lipomed. Deferipron Lipomed 500 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 14.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung [online]. 2018 [Zugriff: 14.07.2023]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
12. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 14.07.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
13. Baxter Deutschland. Baxter INFusor. Die Elastomerpumpe [online]. 2022 [Zugriff: 31.03.2023]. URL: <https://ecatalog.baxter.com/ecatalog/loadResource.blob?bid=20002949>.
14. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen; Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen [online]. 2022 [Zugriff: 14.07.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
15. 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: 14.07.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.