

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Luspatercept (Reblozyl®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.04.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Therapieeffekte von Luspatercept in AWG D.....	17
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	33
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-13: Erhöhung auf die nächste Dosisstufe bei MDS	37
Tabelle 1-14: Dosisreduktion für Luspatercept bei MDS	37
Tabelle 1-15: Anweisungen für Dosisänderungen	38

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	Akute myeloische Leukämie
ASK	Arzneistoffkatalog-Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BMS	Bristol Myers Squibb
BSC	Best Supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMH-Herde	Herde extramedullärer Hämatopoese
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core Module
EOT	End of Treatment
EPO	Erythropoetin
ESA	Erythropoiesis-Stimulating Agents (Erythropoese-stimulierende Agenzien)
FACT-An	Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
IPSS-R	International Prognostic Scoring System-revised
KI	Konfidenzintervall
MDS	Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien)
MDS del(5q)	MDS mit einer isolierten Deletion am langen Arm (q) von Chromosom 5
MDS/MPN	myelodysplastische/myeloproliferative Erkrankungen
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
PDGF	Platelet derived growth factor
PT	Preferred Term (Bevorzugter Begriff)
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RS	Ringsideroblasten
sEPO	Serum-Erythropoetin
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEE	Thromboembolische Ereignisse
TVT	Tiefe Venenthrombose
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Luspatercept
Handelsname:	Reblozyl®
ATC-Code:	B03XA06
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42460
Pharmazentralnummer (PZN)	16166990, 16167009
ICD-10-GM-Code	D46.0 D46.1
Alpha-ID	I116239 I1752

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a
<u>Anwendungsgebiet gemäß aktueller Fachinformation:</u>		
Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]).		
<u>Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht:^b</u> Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, <u>die keine vorausgegangene Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind.</u>	27.03.2024	D
<u>Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht:^b</u> Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) <u>ohne Ringsideroblasten</u> , mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, <u>die auf eine Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.</u>	27.03.2024	E
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Das Anwendungsgebiet (AWG) der Erstzulassung von Luspatercept vom 25.06.2020 zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) <u>mit Ringsideroblasten (RS)</u> , mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (Niedrigrisiko-MDS gemäß International Prognostic Scoring System-revised [IPSS-R]), <u>die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind</u> , wurde bereits vom G-BA bewertet (AWG B) und wird daher in diesem Dossier nicht betrachtet.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) <u>mit Ringsideroblasten (RS)</u> , mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, <u>die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind</u> (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]) ^a	25.06.2020
Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von Anämie, die mit <u>transfusionsabhängiger</u> Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation])	25.06.2020
Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von Anämie, die mit <u>transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger</u> Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation])	27.02.2023
a: Gemäß aktueller Fachinformation wurde dieses AWG ersetzt durch: „Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]).“	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS, <u>die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind.</u>	<p>Vom G-BA festgelegte zVT: Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erythropoetin stimulierende Faktoren (Erythropoetin alfa/Erythropoetin zeta; nur bei Patient:innen mit einem Erythropoetin-Serumspiegel von < 200 U/L) • einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie • Lenalidomid (nur für Patient:innen mit einer isolierten Deletion 5q, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind) <p>unter Berücksichtigung des Erythropoetin-Serumspiegels, der Zytogenetik und der Vortherapie.</p> <p>Von BMS zugrunde gelegte zVT:^c Erythropoetin alfa bzw. Erythropoetin zeta mit einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS <u>ohne Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.</u>	<p>Vom G-BA festgelegte zVT: Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erythropoetin stimulierende Faktoren (Erythropoetin alfa/Erythropoetin zeta; nur bei Patient:innen mit einem Erythropoetin-Serumspiegel von < 200 U/L) • einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie • Lenalidomid (nur für Patient:innen mit einer isolierten Deletion 5q, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind) <p>unter Berücksichtigung des Erythropoetin-Serumspiegels, der Zytogenetik und der Vortherapie.</p> <p>Von BMS zugrunde gelegte zVT:^c Eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Eine ausführliche Begründung für die von BMS zugrunde gelegte zVT findet sich in Modul 3 D bzw. Modul 3 E in Abschnitt 3.1.2.</p>		

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

Die Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fanden am 26.01.2022 (Beratungsanforderung 2021-B-408), am 25.05.2023 (Beratungsanforderung 2023-B-060) und am 12.01.2024 (Beratungsanforderung 2023-B-296) statt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Rahmen des ersten Beratungsgesprächs legte der G-BA als zVT für das vorliegende AWG D eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ fest, wobei laut G-BA „Epoetin alfa/Epoetin zeta“ ggf. in Kombination mit Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) und einer supportiven Transfusionstherapie mit EK ggf. in Kombination mit einer Eisenchelatherapie als mögliche Therapieoptionen infrage kamen.

Im zweiten bzw. dritten Beratungsgespräch wurde vom G-BA folgende zVT für Luspatercept für die vorliegenden AWG D und E festgelegt:

„Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Erythropoetin stimulierende Faktoren (Erythropoetin alfa/ Erythropoetin zeta; nur bei Patient:innen mit einem Erythropoetin-Serumspiegel von < 200 U/L)
- einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie
- Lenalidomid (nur für Patient:innen mit einer isolierten Deletion 5q, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind)

unter Berücksichtigung des Erythropoetin-Serumspiegels, der Zytogenetik und der Vortherapie“

Die Bestimmung der zVT durch den G-BA erfolgte anhand der Kriterien 1-4 gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA, entspricht jedoch aus Sicht von Bristol Myers Squibb (BMS) nur zum Teil dem aktuellen medizinischen Erkenntnisstand.

Der G-BA führt in seiner Herleitung der zVT unter Kriterium 1 u. a. Lenalidomid, Imatinib und Azacitidin auf. BMS vertritt eine abweichende Auffassung bezogen auf die im AWG D und E von Luspatercept zugelassene Anwendung von Lenalidomid, Imatinib und Azacitidin. Die Herleitung der zVT hinsichtlich der Kriterien 2 und 3 ist aus Sicht von BMS grundsätzlich nachvollziehbar. Hinsichtlich des Kriteriums 4 folgt BMS dagegen der Auffassung der nationalen und internationalen Leitlinien bezogen auf die empfohlene Anwendung von Erythropoetin alfa bzw. zeta (im Folgenden als Epoetin alfa bzw. zeta bezeichnet) bei Patient:innen mit einem Serum-Erythropoetinspiegel (sEPO-Spiegel) < 500 U/l und weicht daher von der Auffassung des G-BA zur Herleitung der zVT ab.

Zu Kriterium 1:

Lenalidomid ist für die vorliegende Therapiesituation nicht zugelassen und kommt daher nicht als zVT infrage. Lenalidomid ist als Monotherapie bei Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen mit einer isolierten Deletion am langen Arm (q) von Chromosom 5 (MDS del(5q)) zugelassen, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind. MDS del(5q) sind gemäß der Klassifikation der World Health Organization (WHO) eine klar von anderen MDS-Subtypen abzugrenzende Krankheitsentität, die in Deutschland bei vergleichsweise

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wenigen Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen auftritt. Zudem gibt es mit Lenalidomid eine ausschließlich für MDS del(5q) zugelassene Therapie, die auch von den aktuellen Leitlinien nur für diesen MDS-Subtyp empfohlen wird. Dementsprechend wurden Patient:innen mit MDS del(5q) von der pivotalen Studie COMMANDS ausgeschlossen und waren somit auch nicht Bestandteil der Bewertung der Indikationserweiterung von Luspatercept durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Da der zulassungsüberschreitende Einsatz von Luspatercept bei Patient:innen mit MDS del(5q) bisher nicht im Rahmen von klinischen Studien untersucht wurde, kann davon ausgegangen werden, dass Luspatercept für diese spezielle Patientengruppe regelhaft nicht infrage kommt. Auch im bereits zugelassenen und bewerteten AWG B von Luspatercept wurde Lenalidomid gemäß den Tragenden Gründen des G-BA aus der zVT ausgeschlossen, da es nicht für das AWG B zugelassen ist. Da sich die Zielpopulationen von AWG B und AWG D bzw. AWG E lediglich hinsichtlich der Vortherapie bzw. des RS-Status unterscheiden und somit hinreichend ähnlich sind, ist entsprechend § 6 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zVT heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Zusammenfassend ist Lenalidomid aus Sicht von BMS in den vorliegenden AWG D und E kein Bestandteil der zVT.

Azacitidin und Imatinib sind für die vorliegende Therapiesituation nicht zugelassen und kommen daher nicht als zVT infrage. Azacitidin ist nur zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen, die für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen nicht geeignet sind und MDS mit intermediärem Risiko 2 oder hohem Risiko nach International Prognostic Scoring System (IPSS) aufweisen, zugelassen. Imatinib ist nur zur Behandlung von Erwachsenen mit myelodysplastischen/myeloproliferativen Erkrankungen (MDS/MPD) in Verbindung mit Genumlagerungen des PDGF-Rezeptors (platelet derived growth factor) zugelassen.

Somit kommen Lenalidomid, Azacitidin und Imatinib nicht als Bestandteile der zVT für Luspatercept in den vorliegenden AWG D und E in Betracht.

Zu Kriterium 4:

Epoetin alfa und Epoetin zeta sind zur Behandlung von Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel < 200 U/l zugelassen, werden jedoch von nationalen und internationalen Leitlinien zur Behandlung von Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel < 500 U/l empfohlen. Neben der Therapie mit Epoetin steht den Patient:innen bisher nur eine aufwändige und teils mit schweren Nebenwirkungen assoziierte Transfusionstherapie mit EK als Supportivtherapie zur Verfügung, die jedoch mit einer höheren Mortalität der transfusionsabhängigen Patient:innen in Verbindung gebracht wird, zu mehr Hospitalisierungen führen und die Lebensqualität der Patient:innen negativ beeinträchtigen kann. Das Ansprechen der MDS-Patient:innen auf die Therapie mit Epoetin wird mithilfe des prädiktiven Nordic Scores abgeschätzt, welcher den sEPO-Spiegel, die Transfusionsabhängigkeit und das Krankheitsrisiko der MDS-Patient:innen berücksichtigt. Basierend auf diesem validierten Prognosescore ist ein Ansprechen für die Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel < 500 U/l grundsätzlich möglich und wurde zudem bereits in mehreren klinischen Studien beobachtet. Auch im Hinblick auf den allgemeinen deutschen Versorgungsalltag wird die Behandlung mit Epoetin alfa bzw. Epoetin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zeta bei Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel < 500 U/l seit mehreren Jahren in der deutschen Leitlinie empfohlen (siehe insbesondere Abbildung 1 der Onkopedia Leitlinie zur Therapie bei Niedrigrisiko-MDS). Dies wurde auch bereits durch den G-BA berücksichtigt und anerkannt. So wurde die Anwendung von Epoetin alfa bzw. Epoetin zeta bei Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel < 500 U/l im Rahmen der Beratungsanforderung 2021-B-408 als geeignete zVT bestimmt: „Im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird vom G-BA für Patientinnen und Patienten mit einem Epoetin-Serumspiegel < 500 U/l die Behandlung mit Epoetin (alfa, zeta) als geeigneter Komparator erachtet“. Wie oben erläutert entspricht dies nach wie vor dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse.

Da ein Ansprechen auf Epoetin alfa bzw. Epoetin zeta bei Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel < 500 U/l gemäß des Nordic Scores grundsätzlich möglich ist, stellt die alleinige Supportivtherapie mit bedarfsgerechten EK-Transfusionen in Kombination mit einer Chelattherapie eine inadäquate Versorgung der Patient:innen im vorliegenden AWG D dar. Daher ist die **zulassungsüberschreitende Anwendung der Erythropoese-stimulierenden Agenzien (ESA)** den rein supportiven und transient wirkenden EK-Transfusionen gemäß dem aktuellen medizinischen Kenntnisstand **regelmäßig vorzuziehen** und Epoetin alfa bzw. Epoetin zeta kommen als **geeignete zVT für alle Patient:innen im vorliegenden AWG D** von Luspatercept infrage.

Patient:innen im AWG E wurden bereits zuvor mit einer EPO-basierter Therapie behandelt und haben darauf nicht zufriedenstellend angesprochen oder kommen dafür nicht mehr infrage. Somit kommen Epoetin alfa und Epoetin zeta nicht als Bestandteile der zVT für Luspatercept im neuen AWG E in Betracht.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

ANWENDUNGSGEBIET D

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (Niedrigrisiko-MDS), die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind (AWG D), wird die Zulassungsstudie COMMANDS herangezogen.

Die Studie COMMANDS ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept gegenüber Epoetin alfa, jeweils in Kombination mit Best Supportive Care (BSC), untersucht wurde. Die Studienpopulation der COMMANDS umfasst transfusionsabhängige Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen ohne eine vorausgegangene EPO-basierte Therapie und mit einem sEPO-Spiegel < 500 U/l. In beiden Behandlungsarmen der Studie war im Rahmen von BSC eine bedarfsgerechte Transfusions-therapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie erlaubt, sofern angezeigt. Die Studie ermöglicht somit einen direkten Vergleich von Luspatercept gegenüber der von BMS zugrunde gelegten zVT, Epoetin alfa bzw. Epoetin zeta mit einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie.

Insgesamt wurden 363 Patient:innen in die Studie COMMANDS eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme Luspatercept (182 Patient:innen) und Epoetin alfa (181 Patient:innen) randomisiert.

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden im vorliegenden Dossier in erster Linie die Analysen zur primären Behandlungsphase von Woche 1-24 der Studie COMMANDS herangezogen, die von allen Patient:innen durchlaufen werden sollte (sofern sie die Behandlung nicht vorher abbrechen). Ergänzend werden zur Beurteilung der langfristigen Transfusionsfreiheit, eines der primären, patientenrelevanten Therapieziele im vorliegenden AWG von Luspatercept, auch zusätzliche Analysen unter Berücksichtigung von Daten herangezogen, die nach der primären Behandlungsphase erhoben wurden (insbesondere Woche 1-48).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse beruhen auf der Gesamtpopulation der Studie COMMANDS, da die im Kontrollarm erfolgte Behandlung mit Epoetin alfa + BSC, wie in Abschnitt 1.4 begründet, von BMS für die gesamte Studienpopulation – einschließlich der Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel von 200 U/l bis < 500 U/l – als geeignete Umsetzung der zVT betrachtet wird (vgl. auch Modul 3 D). Ungeachtet dessen wurden die Auswertungen zu allen Endpunkten zusätzlich für die Teilpopulation der Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel < 200 U/l berechnet und vollständig im Anhang 4-G des Moduls 4 D dargestellt.

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

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Therapieeffekte von Luspatercept in AWG D

Studie COMMANDS Endpunkt	Luspatercept + BSC ^a vs. Epoetin alfa + BSC ^a			Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95 %-KI]		p-Wert	
MORTALITÄT				
Anteil der Todesfälle in Woche 1-24	RR = 0,54 [0,15; 1,90]	↔	0,3385	Zusatznutzen nicht belegt
MORBIDITÄT				
Transfusionsfreiheit				
<i>Patient:innen mit Ringsideroblasten^b</i>				
Transfusionsfreiheit von 24 Wochen (Woche 1-24)	RR = 1,87 [1,35; 2,60]	↑	0,0002	Beträchtlicher Zusatznutzen
Transfusionsfreiheit von 48 Wochen (Woche 1-48)	RR = 2,39 [1,51; 3,80]	↑	0,0002	
<i>Patient:innen ohne Ringsideroblasten^b</i>				
Transfusionsfreiheit von 24 Wochen (Woche 1-24)	RR = 0,97 [0,61; 1,55]	↔	0,9049	Zusatznutzen nicht belegt
Transfusionsfreiheit von 48 Wochen (Woche 1-48)	RR = 0,89 [0,49; 1,63]	↔	0,7109	
Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30				
EORTC QLQ-C30	Keine geeigneten Daten (Rücklauf- quoten ungenügend)	–	–	Zusatznutzen nicht belegt
GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT				
Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30				
EORTC QLQ-C30	Keine geeigneten Daten (Rücklauf- quoten ungenügend)	–	–	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie COMMANDS Endpunkt	Luspatercept + BSC ^a vs. Epoetin alfa + BSC ^a			Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95 %-KI]		p-Wert	
Lebensqualität gemäß FACT-An				
Mittlere Änderung in Woche 1-24 (MMRM)				
FACT-An Gesamtscore	Hedges' g = 0,01 [-0,21; 0,23]	↔	0,9239	Zusatznutzen nicht belegt
FACT-G Gesamtscore	Hedges' g = 0,11 [-0,11; 0,33]	↔	0,3183	
Subscores des FACT-An bzw. FACT-G	Keine bewertungs- relevanten Effekte	↔	–	
SICHERHEIT				
UE-Hauptkategorien (Woche 1-24)				
Schwerwiegende UE (SUE)	RR = 1,00 [0,66; 1,51]	↔	0,9893	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	RR = 1,12 [0,85; 1,47]	↔	0,4352	
Zum Therapieabbruch führende UE	RR = 0,67 [0,22; 2,02]	↔	0,4796	
Bewertungsrelevante Unterschiede bei jeglichen UE auf Ebene der SOC und PT (Woche 1-24)^c				
Augenerkrankung (SOC)	RR = 6,03 [2,17; 16,73]	↓	0,0006	Zusatznutzen nicht belegt
Infektion der oberen Atemwege (PT)	RR = 0,29 [0,10; 0,88]	↑	0,0288	
Pneumonie (PT)	RR = 0,18 [0,04; 0,84]	↑	0,0289	
<p>↑ Statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Luspatercept; ↔ Kein statistisch signifikanter Effekt ↓ Statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Luspatercept</p> <p>a: BSC umfasste insbesondere die bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelatherapie b: Aufgrund einer statistisch signifikanten Effektmodifikation durch den Ringsideroblasten (RS)-Status erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens beim Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ in Abhängigkeit vom RS-Status der Patient:innen. c: Bei schweren und schwerwiegenden UE ergaben sich auf Ebene der SOC und PT keine Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core Module; FACT-An: Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; RS: Ringsideroblasten; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>				

Beim Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ wurde in den Subgruppenanalysen der Studie COMMANDS eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch den Ringsideroblasten (RS)-Status festgestellt, die von BMS für die Bewertung des Zusatznutzens als klinisch relevant betrachtet wird (siehe Modul 4 D). Der RS-Status ist gemäß der WHO-Klassifikation 2016 und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

2022 ein wichtiges Kriterium zur Klassifikation der Niedrigrisiko-MDS, das standardmäßig bei der Diagnosestellung erhoben wird. In der Studie COMMANDS wurde der RS-Status bei der Randomisierung als Stratifizierungsfaktor berücksichtigt, sodass in Bezug auf den RS-Status eine ausgewogene Verteilung zwischen den Studienarmen vorliegt (von insgesamt 263 Patient:innen mit RS wurden 133 in den Luspatercept-Arm und 130 in den Epoetin-Arm randomisiert und von insgesamt 99 Patient:innen ohne RS wurden 49 in den Luspatercept-Arm und 50 in den Epoetin-Arm randomisiert).

Aufgrund der beim Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ vorliegenden Effektmodifikation durch den RS-Status ist davon auszugehen, dass Patient:innen mit und ohne RS im vorliegenden AWG D nicht in gleicher Weise von der Therapie mit Luspatercept profitieren. Der Zusatznutzen beim Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ wurde folglich separat für Patient:innen mit und ohne RS bewertet.

Bei allen anderen Endpunkten wurden keine entsprechenden relevanten Effektmodifikationen festgestellt, sodass, mit Ausnahme des Endpunkts „Transfusionsfreiheit“, der Zusatznutzen unabhängig vom RS-Status auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation bewertet wird.

Mortalität

Bei der Mortalität ergab sich hinsichtlich des Anteils der Todesfälle in Woche 1-24 kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Darüber hinaus ergab sich auch bei einer Auswertung des Gesamtüberlebens bis zum vorliegenden Datenschnitt kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie „Mortalität“ ist ein Zusatznutzen von Luspatercept nicht belegt.

Morbidität

In der Endpunktkategorie „Morbidität“ wurde der Zusatznutzen anhand der patientenrelevanten Endpunkte „Transfusionsfreiheit“ und „Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ bewertet.

Transfusionsfreiheit***Ergebnisse für Patient:innen mit RS***

Die Vermeidung von EK-Transfusionen und insbesondere das Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit von 24 Wochen bzw. 48 Wochen stellt im vorliegenden AWG ein wichtiges, patientenrelevantes Therapieziel dar, das in der Studie COMMANDS in der Subgruppe der Patient:innen mit RS unter Luspatercept signifikant häufiger erreicht werden konnte als unter Epoetin alfa.

So zeigte sich sowohl hinsichtlich der Transfusionsfreiheit von 24 Wochen (Woche 1-24) als auch der Transfusionsfreiheit von 48 Wochen (Woche 1-48) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Luspatercept gegenüber Epoetin alfa:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Eine vollständige Transfusionsfreiheit über die ersten 24 Wochen der Studie erreichten 50,4 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm gegenüber 26,9 % der Patient:innen im Epoetin-Arm (RR [95 %-KI] = 1,87 [1,35; 2,60]; p = 0,0002).
- Eine vollständige Transfusionsfreiheit über die ersten 48 Wochen der Studie erreichten 36,8 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm gegenüber 15,4 % der Patient:innen im Epoetin-Arm (RR [95 %-KI] = 2,39 [1,51; 3,80]; p = 0,0002).

Diese Vorteile werden auch durch Zusatzanalysen zum Erreichen einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen bzw. ≥ 48 Wochen über längere Beobachtungszeiträume bestätigt (siehe Modul 4 D). Mit zunehmender Beobachtungsdauer stieg der Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in beiden Studienarmen an, blieb jedoch im Luspatercept-Arm durchweg höher als im Epoetin-Arm (Woche 1-36: 60,2 % vs. 36,2 %; Woche 1-48: 67,7 % vs. 39,2 %; Woche 1-EOT: 70,7 % vs. 41,5 %). Und auch der Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen verblieb über den gesamten Beobachtungszeitraum von Woche 1-End of Treatment (EOT) im Luspatercept-Arm höher als im Epoetin-Arm (50,4 % vs. 23,1 %).

Das Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit stellt eine bedeutende, patientenrelevante Verbesserung in der Behandlung der Niedrigrisiko-MDS dar, die mit eindeutigen medizinisch relevanten sowie für die Patient:innen spürbaren Vorteilen verbunden ist:

- Die Vermeidung von EK-Transfusionen kann das Risiko potenziell schwerwiegender transfusionsbedingter Nebenwirkungen und langfristiger Folgekomplikationen reduzieren. Die möglichen Folgekomplikationen können insbesondere durch eine überschüssige Eisenaufnahme (Vermeidung einer sekundären Häm siderose) bzw. eine hierdurch bedingte Chelattherapie hervorgerufen werden, welche wiederum mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert ist.
- Die durch den hohen Zeitaufwand der häufigen EK-Transfusionen bedingte Einschränkung des Soziallebens der Patient:innen kann durch das stärkere Ansprechen auf Luspatercept im Vergleich zu Epoetin alfa weiter reduziert werden. Dies stellt im Alltag der Patient:innen eine spürbare Entlastung dar.
- Die Einsparung von EK-Transfusionen durch das verstärkte Ansprechen auf Luspatercept führt zudem zu einem reduzierten Verbrauch an Blutprodukten. Da es sich bei Blutprodukten um eine begrenzt verfügbare Ressource von freiwilligen Spendern handelt, sollte der Einsatz sorgsam bedacht werden.

Weiterhin führte die Behandlung mit Luspatercept gegenüber Epoetin alfa zu einer deutlicheren Verbesserung der Erythropoese. So zeigte sich, neben einer stabilen Steigerung der Hb-Werte gegenüber Baseline mit einem mittleren Anstieg von 2,0 g/dl im Luspatercept-Arm und 1,2 g/dl im Epoetin-Arm, auch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (mittlere Differenz [95 %-KI] = 0,78 g/dl [0,56; 1,01]; p < 0,0001).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bestätigt wird die höhere Wirksamkeit von Luspatercept darüber hinaus auch durch die Ergebnisse zum primären Studienendpunkt, dem Anteil der Patient:innen, die in Woche 1-24 über 12 Wochen keine EK-Transfusionen benötigten und gleichzeitig einen mittleren Anstieg ihrer Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl erreichten. Einen solchen kombinierten Therapieerfolg aus Transfusionsvermeidung und Verbesserung der Erythropoese konnten im Luspatercept-Arm 65,4 % der Patient:innen und im Epoetin-Arm 29,2 % der Patient:innen erzielen (RR [95 %-KI] = 2,24 [1,67; 3,00]; $p < 0,0001$).

Die Vorteile in Bezug auf die Änderung der Hb-Werte und den primären Endpunkt bilden für Patient:innen im vorliegenden AWG wichtige, klinisch relevante Behandlungsziele ab und unterstreichen somit zusätzlich die Relevanz der gezeigten Effekte zur langfristigen Transfusionsfreiheit von 24 Wochen und 48 Wochen.

Die Patientenrelevanz einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen für häufig transfundierte Patient:innen wurde durch den G-BA in vorangegangenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung, bspw. dem Nutzenbewertungsverfahren von Luspatercept nach Überschreiten der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze in AWG B, bereits bestätigt. Signifikante Effekte bei diesem Endpunkt sind demnach geeignet, um im vorliegenden AWG einen Zusatznutzen zu begründen.

Für Patient:innen mit RS ergibt sich somit für den Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Luspatercept gegenüber der zVT.

Ergebnisse für Patient:innen ohne RS

In der Subgruppe der Patient:innen ohne RS zeigte sich in der primären Behandlungsphase beim Anteil der Patient:innen, die eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen erreichten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (RR [95 %-KI] = 0,97 [0,61; 1,55]; $p = 0,9049$). Luspatercept weist bei diesem Endpunkt eine mit dem aktuellen Behandlungsstandard Epoetin alfa vergleichbare Wirksamkeit auf. Auch die Zusatzanalysen zum Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ zeigen konsistent zur Hauptanalyse eine gleichwertige Wirksamkeit von Luspatercept und Epoetin alfa.

Für Patient:innen ohne RS ist ein **Zusatznutzen** von Luspatercept beim Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ somit **nicht belegt**.

Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Die Symptomatik wurde in der Studie COMMANDS anhand des EORTC QLQ-C30 erhoben. Aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten des Fragebogens liegen für den Endpunkt jedoch keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor. Überdies ergaben sich in den gleichwohl durchgeführten Auswertungen zur mittleren Änderung der Scores in Woche 1-24 in keiner der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bewertungsrelevante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ein Zusatznutzen von Luspatercept beim Endpunkt „Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ ist daher nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie COMMANDS anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und FACT-An erhoben.

Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten des Fragebogens liegen für diesen Endpunkt keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor. Überdies ergaben sich in den gleichwohl durchgeführten Auswertungen zur mittleren Änderung der Scores in Woche 1-24 in keiner der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 bewertungsrelevante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ein Zusatznutzen von Luspatercept beim Endpunkt „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ ist daher nicht belegt.

Lebensqualität gemäß FACT-An

Beim FACT-An ergaben sich für die Nutzenbewertung hinreichende Rücklaufquoten im Zeitraum von Woche 1-24. Es zeigten sich jedoch in den Auswertungen zur mittleren Änderung der Scores in Woche 1-24 in keiner der zugehörigen Summenskalen und Subskalen bewertungsrelevante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ein Zusatznutzen von Luspatercept beim Endpunkt „Lebensqualität gemäß FACT-An“ ist daher nicht belegt.

Sicherheit

Bei der Gesamtrate der schweren UE, der SUE und der zum Therapieabbruch führenden UE zeigte sich in Woche 1-24 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied von Luspatercept gegenüber Epoetin alfa. Schwere UE bzw. SUE traten im Luspatercept-Arm bei 37,9 % bzw. 19,8 % der Patient:innen und im Epoetin-Arm bei 34,6 % bzw. 20,1 % der Patient:innen auf. Zum Therapieabbruch führende UE traten lediglich bei 2,7 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und bei 3,9 % der Patient:innen im Epoetin-Arm auf.

Bei den Auswertungen auf Ebene der SOC und PT zeigten sich in Woche 1-24 lediglich in der Kategorie jeglicher UE statistisch signifikante Unterschiede. Bei den schweren und schwerwiegenden UE ergaben sich in Woche 1-24 auf Ebene der SOC und PT keine Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ein bewertungsrelevanter Unterschied zuungunsten von Luspatercept ergab sich für die SOC „Augenerkrankungen“ (RR [95 %-KI] = 6,03 [2,17; 16,73]; p = 0,0006). Ein bewertungsrelevanter Unterschied zugunsten von Luspatercept ergab sich für den PT „Infektion der oberen Atemwege“ (RR [95 %-KI] = 0,29 [0,10; 0,88]; p = 0,0288) und den PT „Pneumonie“ (RR [95 %-KI] = 0,18 [0,04; 0,84]; p = 0,0289).

Inwieweit ein kausaler Zusammenhang zwischen der Studientherapie und dem Auftreten von Augenerkrankungen, Infektionen der oberen Atemwege oder Pneumonien bestehen könnte, ist unklar, da hierfür jeweils keine medizinische Rationale bekannt ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend zeigen die betrachteten Auswertungen zur Sicherheit von Luspatercept in der Studie COMMANDS keine Unterschiede hinsichtlich der Gesamtraten der UE. Lediglich bei den spezifischen UE auf Ebene der einzelnen SOC und PT ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede von Luspatercept gegenüber der zVT. Hier liegt ein Nachteil bei den Augenerkrankungen und jeweils ein Vorteil bei den Infektionen der oberen Atemwege und den Pneumonien vor. Insgesamt wird das Sicherheitsprofil zwischen den beiden Studienarmen auf dieser Basis als ausgeglichen betrachtet.

In der Endpunktkategorie „Sicherheit“ ist ein Zusatznutzen von Luspatercept somit nicht belegt.

ANWENDUNGSGEBIET E

Für die Nutzenbewertung von Luspatercept zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind (AWG E), konnten keine Studien identifiziert werden. Da somit keine relevanten Ergebnisse für die Nutzenbewertung vorliegen, ist eine Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept gegenüber der zVT nicht möglich.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS, <u>die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind.</u> ^c	<ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen <u>mit Ringsideroblasten</u>: Ja • Patient:innen <u>ohne Ringsideroblasten</u>: Nein
E	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS <u>ohne Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.</u> ^c	Nein

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
c: Gemäß aktueller Fachinformation lautet das vollständige AWG: „Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]).“

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

MDS sind seltene Erkrankungen des blutbildenden Systems im Knochenmark, bei denen die Hämatopoese gestört ist, sodass zu wenig funktionstüchtige Blutzellen gebildet werden. Aufgrund der ineffektiven Erythropoese tritt bei einem Großteil der Patient:innen als Erstmanifestation eine Anämie auf, die zu einer hohen Krankheitslast und deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der Patient:innen führt. Die meisten Patient:innen werden im Verlauf der Erkrankung schnell therapiebedürftig, d. h. sie benötigen aufgrund des progressiven Charakters der Erkrankung EK-Transfusionen und werden meist transfusionsabhängig. Die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Transfusionstherapie mit EK kann dabei mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen und langfristigen Folgekomplikationen einhergehen und die Patient:innen zusätzlich belasten.

Luspatercept wirkt gezielt gegen den der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungsdefekt und ermöglicht es den Patient:innen eine langfristige Transfusionsfreiheit zu erreichen, eines der zentralen, patientenrelevanten Therapieziele im AWG.

ANWENDUNGSGEBIET D

Wie bereits beschrieben wird die Studie COMMANDS zur Bewertung des Zusatznutzens im AWG D herangezogen. Die Studie COMMANDS ist eine randomisierte kontrollierte Studie, die als RCT gemäß § 5 Absatz 6 des 5. Kapitels der Verfo der Evidenzstufe 1b entspricht. Aufgrund des offenen Studiendesigns weisen zwar mit Ausnahme der Mortalität alle Endpunkte in der Studie ein hohes Verzerrungspotenzial auf, dennoch stellen die Ergebnisse der Studie wichtige Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens dar und weisen eine hinreichende Aussage-sicherheit auf. Insgesamt wird die Aussagekraft der Studie als geeignet betrachtet, um Aussagen zum Zusatznutzen auf der Stufe eines **Anhaltspunkts** zu treffen.

Da bei der Subgruppenanalyse nach RS-Status beim Endpunkt „Transfusionsfreiheit“, der eines der zentralen, patientenrelevanten Therapieziele im AWG abbildet, eine statistisch signifikante und klinisch relevante Effektmodifikation festgestellt wurde, erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens in der vorliegenden Zielpopulation separat für Patient:innen mit und ohne RS.

- Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrig-risiko-MDS mit RS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind, **profitieren in einem beträchtlichen Ausmaß** von Luspatercept. Dies ist insbesondere durch folgende Therapieeffekte von Luspatercept begründet:
 - Ein gegenüber der zVT statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf das Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit, der über verschiedene Beobach-tungszeiträume hinweg konstant bestätigt wurde
 - Eine durch den statistisch signifikanten Anstieg und die langfristige Stabilisierung der Hb-Werte vermittelte Verbesserung der Erythropoese
 - Ein im Vergleich zur zVT gleichermaßen annehmbares Sicherheitsprofil
- Für erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrig-risiko-MDS ohne RS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind, zeigt sich ein patientenrelevanter und medizinischer Nutzen von Luspatercept. So weist Luspatercept im Vergleich zur zVT für diese Patient:innen eine **gleichwertige Wirksamkeit und Sicherheit** auf.

In der Gesamtschau zeigt sich durch Luspatercept eine deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit RS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind, ergibt sich auf Basis der Studie COMMANDS ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Luspatercept gegenüber der zVT.

Für erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind, ist ein **Zusatznutzen** von Luspatercept gegenüber der zVT **nicht belegt**.

ANWENDUNGSGEBIET E

Für die Nutzenbewertung von Luspatercept im AWG E konnten keine Studien identifiziert werden. Für erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, ist ein **Zusatznutzen** von Luspatercept gegenüber der zVT somit **nicht belegt**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

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

Gemäß aktueller Fachinformation von Reblozyl® mit Stand März 2024 lautet das zugelassene Indikationsgebiet von Luspatercept in der MDS: „Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]).“

Demnach besteht die Zielpopulation von Luspatercept grundsätzlich aus erwachsenen Patient:innen, die an einer Anämie infolge einer Niedrigrisiko-MDS-Erkrankung leiden und transfusionsabhängig sind. Die Zielpopulationen der beiden zu bewertenden Anwendungsgebiete, AWG D (Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind) und AWG E (Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne RS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellen angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind), unterscheiden sich jedoch hinsichtlich des RS-Status der Patient:innen, der EPO-Vorthherapie und der generellen Eignung für eine EPO-Therapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das AWG D von Luspatercept umfasst Patient:innen mit folgenden Charakteristika:

- Niedrigrisiko-MDS, d. h. Patient:innen mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß IPSS-R-Risikostratifizierung
- Transfusionsabhängigkeit, d. h. Patient:innen, die auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen sind
- MDS mit und ohne Ringsideroblasten
- Patient:innen, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind

Das AWG E von Luspatercept beinhaltet Patient:innen mit folgenden Charakteristika:

- Niedrigrisiko-MDS, d. h. Patient:innen mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß IPSS-R-Risikostratifizierung
- Transfusionsabhängigkeit, d. h. Patient:innen, die auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen sind
- MDS ohne Ringsideroblasten
- Patient:innen, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

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

ANWENDUNGSGEBIET D

Den Patient:innen im vorliegenden AWG D stehen mit Epoetin alfa bzw. zeta und der rein supportiven Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit Eisenchelatoren nur wenige zugelassene und empfohlene Therapieoptionen zur Verfügung. Die Behandlung mit ESA ist von patientenindividuellen Faktoren wie dem sEPO-Spiegel und der Transfusionslast abhängig und führt daher nicht bei allen Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen zu einem Ansprechen. EK-Transfusionen können mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen und langfristigen Folgekomplikationen verbunden sein, wirken nur transient, sind sehr zeitaufwändig und können daher das Sozialleben der Patient:innen beeinträchtigen. Aufgrund dieser nur wenigen zugelassenen und unzureichenden Therapieoptionen besteht für Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ein hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf.

Luspatercept wirkt gezielt gegen den der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungsdefekt und ermöglicht es den Patient:innen eine langfristige Transfusionsfreiheit zu erreichen,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eines der zentralen, patientenrelevanten Therapieziele im AWG. Da Luspatercept neben einem positiven Effekt auf die erythroiden Vorläuferzellen auch in der späten Phase der Erythropoese (Ausreifungsphase) wirkt, grenzt es sich von der Wirkweise der bisherigen Standardtherapie mit ESA ab. ESA bzw. endogenes Erythropoetin stimulieren die Proliferation von frühen erythroiden Vorläuferzellen in der Wachstumsphase der Erythropoese und haben im Gegensatz zu Luspatercept keine Auswirkungen auf die Ausreifungsphase der Erythropoese. Luspatercept ist daher das erste Arzneimittel, das den Erythrozyten-Reifungsdefekt in der späten Phase der Erythropoese adressiert und dabei gleichzeitig die erythroiden Vorläuferzellen in der frühen Phase der Erythropoese beeinflusst.

Luspatercept führt zur körpereigenen, kontinuierlichen Bildung von Erythrozyten, indem es u. a. die Ausdifferenzierung der Erythrozyten stimuliert, und so zu einem Anstieg des Hämoglobins (Hb) beiträgt. Die dadurch verbesserte Erythropoese und infolgedessen der stabil gehaltene Hb-Spiegel sind Resultate der Luspatercept-Behandlung und grenzen sich von der eingeschränkten Wirkung der EK-Transfusionen ab, deren Anwendung sich durch schwankende Hb-Spiegel äußert und infolgedessen durch wiederauftretende Symptome gekennzeichnet ist. EK-Transfusionen sind dabei nur in der Lage die Symptome temporär zu lindern, ohne direkt den der Anämie zugrunde liegenden Erythrozyten-Reifungsdefekt zu korrigieren. Luspatercept sorgt somit für eine adäquate Behandlung der Erkrankung, die sich durch eine Reduktion von Transfusionen, sowie der damit verbundenen Risiken und Komplikationen, bis zum möglichen Erreichen einer Transfusionsfreiheit auszeichnet.

Des Weiteren bedeutet die 3-wöchentliche Gabe von Luspatercept im Vergleich zur wöchentlichen Gabe von Epoetin alfa bzw. zeta einen geringeren zeitlichen Aufwand für die Patient:innen. EK-Transfusionen erfordern einen besonders hohen Zeitaufwand, der durch die häufige und über mehrere Stunden andauernde Gabe bedingt ist. Die Behandlung mit Luspatercept stellt somit für die meist durch Komorbiditäten und deren Begleitbehandlungen belasteten Patient:innen aber auch für die Angehörigen und das medizinische Personal einen geringeren Behandlungsaufwand dar.

Zusammenfassend kann Luspatercept durch die aktuelle Indikationserweiterung dazu beitragen, den hohen therapeutischen Bedarf im Bereich der Niedrigrisiko-MDS zu decken. Besonders für erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit RS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind, stellt Luspatercept wie oben gezeigt eine insgesamt wirksamere Therapieoption bei einem gleichermaßen annehmbaren Sicherheitsprofil im Vergleich zum aktuellen Therapiestandard dar. Für erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind, weist Luspatercept eine im Vergleich zur zVT gleichwertige Wirksamkeit und Sicherheit auf und stellt somit eine weitere geeignete Therapieoption dar.

ANWENDUNGSGEBIET E

Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen ohne RS stellen insgesamt eine heterogene Patientengruppe dar, die mit einem höheren Risiko für eine Krankheitsprogression in eine Hochrisiko-MDS bzw. in eine AML einhergeht und zudem mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert ist. Den Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen ohne RS im vorliegenden AWG E steht mit der rein supportiven EK-Transfusionstherapie in Kombination mit einer Chelattherapie nur eine unzureichende Therapieoption zur Verfügung. EK-Transfusionen können mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen und langfristigen Folgekomplikationen verbunden sein, wirken nur transient, sind sehr zeitaufwändig und können daher das Sozialleben der Patient:innen beeinträchtigen. Eisenchelatoren werden nur eingesetzt, um das durch die vielen EK-Transfusionen hervorgerufene überschüssige Eisen zu binden und aus dem Körper auszuschleusen. Somit dienen die Eisenchelatoren lediglich zur Vermeidung bzw. zur Verminderung der durch die EK-Transfusionen bedingten Folgekomplikationen und sind zum Teil selbst mit belastenden Nebenwirkungen verbunden. Daher besteht für Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen ohne RS im vorliegenden AWG E ein hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf.

Luspatercept wirkt gezielt gegen den der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungsdefekt und ermöglicht es den Patient:innen eine langfristige Transfusionsfreiheit zu erreichen, eines der zentralen, patientenrelevanten Therapieziele im AWG. Da EK-Transfusionen nur eingesetzt werden, um die Symptome der Patient:innen kurzfristig zu lindern und nicht den der Anämie zugrunde liegenden Erythrozyten-Reifungsdefekt korrigieren, grenzt sich Luspatercept von der temporären Wirkweise der Vergleichstherapie ab.

Bei erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind (AWG B), konnte bereits in der Studie MEDALIST gezeigt werden, dass Luspatercept zum Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit führt und dabei gleichzeitig für eine klinisch relevante Besserung der Erythropoese sorgt. Zudem hat sich die Wirksamkeit von Luspatercept bei Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen ohne RS in der Studie COMMANDS bestätigt, in der erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben, unabhängig vom RS-Status untersucht wurden (siehe Modul 4 D). Mit der Zulassungserweiterung von Luspatercept steht nun auch Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen ohne RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS, <u>die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen <u>mit Ringsideroblasten</u>: 601-858 • Patient:innen <u>ohne Ringsideroblasten</u>: 2.263-3.228
E	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS <u>ohne Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind</u>	707-1.008

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
D	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS, <u>die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind</u>	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS <u>mit Ringsideroblasten, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind</u>	Beträchtlicher Zusatznutzen	601-858
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS, <u>die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind</u>	<u>1. Therapiejahr:</u> 67.917,52 €-124.556,77 € <u>Folgetherapiejahre:</u> 66.636,08 €-131.862,77 €
E	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS <u>ohne Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind</u>	<u>1. Therapiejahr:</u> 67.917,52 €-124.556,77 € <u>Folgetherapiejahre:</u> 66.636,08 €-131.862,77 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
D	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS, die <u>keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind</u>	Epoetin alfa Fertigspritze	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS <u>mit bzw. ohne Ringsideroblasten, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind</u>	<u>1. Therapiejahr:</u> 10.418,83 €-26.435,43 € <u>Folgetherapiejahre:</u> 9.965,51 €-29.488,86 €
		Bedarfsgerechte Transfusions- therapie mit Erythrozyten- konzentraten	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS <u>mit bzw. ohne Ringsideroblasten, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind</u>	Patientenindividuell
		Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS <u>mit bzw. ohne Ringsideroblasten, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind</u>	<u>Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche:</u> 79.026,25 €-112.024,61 € <u>Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche:</u> 105.282,43 €-136.423,13 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
E	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS <u>ohne Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind</u>	Bedarfsgerechte Transfusions-therapie mit Erythrozytenkonzentraten	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS <u>ohne Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind</u>	Patientenindividuell
		Chelattherapie (Deferoxamin) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS <u>ohne Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind</u>	<u>Bei Gabe an 5 Tagen pro Woche:</u> 79.026,25 €-112.024,61 € <u>Bei Gabe an 7 Tagen pro Woche:</u> 105.282,43 €-136.423,13 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die nachfolgend aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Luspatercept gelten sowohl für das AWG D als auch für das AWG E. Unterschiede hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung zwischen den AWGs bestehen nicht.

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 EK erfolgt, ist der Hb-Spiegel vor der Transfusion als Grundlage für die Dosierung heranzuziehen.

Die empfohlene Anfangsdosis von Reblozyl[®] ist 1,0 mg/kg, verabreicht einmal alle 3 Wochen.

Dosissteigerung bei unzureichendem Ansprechen bei MDS: Wenn Patient:innen nach mindestens 2 aufeinanderfolgenden Dosen von 1,0 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, oder keine Hb-Konzentration von ≥ 10 g/dl erreichen und der Hb-Anstieg < 1 g/dl beträgt, ist die Dosis auf 1,33 mg/kg zu erhöhen. Wenn Patient:innen nach mindestens 2 aufeinanderfolgenden Dosen von 1,33 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, oder keine Hb-Konzentration von ≥ 10 g/dl erreichen und der Hb-Anstieg < 1 g/dl beträgt, ist die Dosis auf 1,75 mg/kg zu erhöhen. Die Dosis sollte nicht häufiger als alle 6 Wochen (2 Anwendungen) erhöht werden und sollte die maximale Dosis von 1,75 mg/kg einmal alle 3 Wochen nicht übersteigen. Die Dosis sollte nicht unmittelbar nach einer Dosisverzögerung erhöht werden.

Bei Patient:innen mit einem Vordosis-Hb-Spiegel von > 9 g/dl, die noch keine Transfusionsunabhängigkeit erreicht haben, ist nach Ermessen des Arztes/der Ärztin eventuell eine Dosiserhöhung erforderlich. Das Risiko eines Hb-Anstiegs über den Zielschwellenwert bei gleichzeitiger Transfusion kann nicht ausgeschlossen werden. Wenn ein Patient/eine Patientin kein Ansprechen (z. B. Transfusionsunabhängigkeit) mehr zeigt, ist die Dosis um eine Dosisstufe zu erhöhen (siehe Tabelle 1-13).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erhöhung auf die nächste Dosisstufe

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

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

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

Dosisreduktion und Dosisverzögerung

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

Ist der Hb-Wert ohne Transfusion für mindestens 3 Wochen ≥ 12 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 sind in der nachfolgenden Tabelle 1-14 aufgeführt.

Tabelle 1-14: Dosisreduktion für Luspatercept bei MDS

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

Dosisänderung aufgrund von Nebenwirkungen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Anweisungen für Dosisänderungen

Behandlungsbedingte Nebenwirkungen*	Anweisungen für diese Dosis
Nebenwirkungen Grad 2 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation), einschließlich Hypertonie Grad 2 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung unterbrechen • Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis nach Besserung der Nebenwirkung oder Rückbildung zum Ausgangsniveau
Hypertonie Grad ≥ 3 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung unterbrechen • Wiederaufnahme der Behandlung mit einer reduzierten Dosis gemäß der Anleitung zur Dosisreduktion, sobald der Blutdruck eingestellt ist
Andere persistierende Nebenwirkungen Grad ≥ 3 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung unterbrechen • Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis oder einer reduzierten Dosis gemäß der Anleitung zur Dosisreduktion nach Besserung der Nebenwirkung oder Rückbildung zum Ausgangsniveau
Herde extramedullärer Hämatopoese (EMH), die schwerwiegende Komplikationen verursachen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung abbrechen
* Grad 1: leicht; Grad 2: mittelschwer; Grad 3: schwer und Grad 4: lebensbedrohlich.	

Versäumte Dosen

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

Patient:innen mit Verlust des Ansprechens

Wenn Patient:innen nicht mehr auf Reblozyl® ansprechen, sollten die ursächlichen Faktoren (z. B. ein Blutungsereignis) überprüft werden. Wenn typische Ursachen für einen Verlust des hämatologischen Ansprechens ausgeschlossen wurden, ist eine Dosiserhöhung, wie oben beschrieben, zu erwägen (siehe 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, einschließlich keines Anstiegs des Hb-Ausgangswerts verzeichnen, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen) oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 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 Patienten mit Beta-Thalassämie mit höherem Risiko in Betracht gezogen werden.

Bei MDS-Patient:innen wurden TEE bei 3,9 % (13/335) der mit Luspatercept behandelten Patient:innen berichtet. Zu den gemeldeten TEE zählten zerebrale Ischämie und Schlaganfall bei 1,2 % (4/335) der Patient:innen. Alle TEE traten bei Patient:innen mit signifikanten Risikofaktoren (Vorhofflimmern, Schlaganfall oder Herzinsuffizienz und periphere Gefäßerkrankung) auf und standen nicht in Zusammenhang mit einer Erhöhung des Hb-Spiegels, der Thrombozytenwerte oder mit Hypertonie.

Erhöhter Blutdruck

In den pivotalen Studien bei MDS und Beta-Thalassämie verzeichneten Patient:innen, die Luspatercept erhielten, einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks von bis zu 5 mmHg gegenüber dem Ausgangswert (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 6 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Der potenzielle Nutzen einer Behandlung mit Reblozyl® muss bei anhaltender Hypertonie oder bei Verschlimmerung einer bereits bestehenden Hypertonie neu bewertet werden.

Natriumgehalt

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

Weitere ausführliche Informationen sind Modul 3 D bzw. Modul 3 E sowie der aktuellen Fachinformation für Luspatercept (Reblozyl®) zu entnehmen.

Gemäß Risikomanagementplan wurden zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung durchgeführt. Hierbei erhalten alle medizinischen Fachpersonen, die beabsichtigen Reblozyl® zu verschreiben, ein Informationspaket für medizinische Fachpersonen, das Folgendes enthält:

- Informationen dazu, woher die aktuelle Fachinformation zu beziehen ist
- Checkliste für medizinische Fachpersonen
- Patientenkarte (nur für Frauen im gebärfähigen Alter).

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