

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Luspatercept (β-Thalassämie)**

Vom 21. Januar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Januar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Dezember 2020 (BAnz AT 12.02.2021 B4), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Luspatercept wie folgt ergänzt:**

## **Luspatercept**

Beschluss vom: 21. Januar 2021

In Kraft getreten am: 21. Januar 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. Juni 2020):**

Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.

Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Januar 2021):**

Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist.

## **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Luspatercept ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist

### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Luspatercept:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Studie BELIEVE: Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) vs. Placebo + BSC

Studiendesign: doppelblind, randomisiert, Phase III

Datenschnitte: 11. Mai 2018 (Auswertungszeitpunkt: 48-wöchige Behandlungsphase);  
7. Januar 2019 (Auswertungszeitpunkt: Zeitpunkt der Entblindung auf Ebene der teilnehmenden Studienzentren am 1. August 2018)

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↓	Nachteil im Endpunkt Hospitalisierung.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE.
<p>Erläuterungen:                      ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit                      ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit                      ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit                      ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit                      ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied                      ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.                      n. b.: nicht bewertbar</p>		

### Mortalität<sup>a</sup>

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Gesamtmortalität</b>					
Todesfälle	224	1 (0,4)	112	1 (0,9)	— <sup>c</sup>

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. November 2020) sowie dem Amendment, sofern nicht anders indiziert.

**Morbidität<sup>a</sup>**

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Transfusionslast</b>					
<b>Reduktion der EK-Einheiten um ≥ 33 % mit mindestens zwei EK-Einheiten<sup>d</sup> (ergänzend dargestellt)</b>					
In Woche 13-24 im Vergleich zur Screening-phase <sup>e</sup>	224	48 (21,4)	122	5 (4,5)	4,80 [1,97; 11,72] < 0,001 AD: 16,9 %
<b>Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen</b>					
	224	5 (2,2)	112	0	– <sup>c</sup>
<b>Hospitalisierung</b>					
Aufgrund jeglicher Ursache	224	41 (18,3)	112	5 (4,5)	4,08 [1,66; 10,02] < 0,001 AD: 13,8 %

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>f</sup>**

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mittlere Veränderung LS Mean [95 %-KI]	N	Mittlere Veränderung LS Mean [95 %-KI]	Mittelwertdifferenz (MD) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>TranQoL – Gesamtscore<sup>g</sup></b>					
Baseline und Woche 48	179	-0,2 [-2,1; 1,7]	88	0,4 [-2,3; 3,1]	-0,6 [-3,8; 2,7] 0,73

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>SF-36-Score<sup>h</sup></b>					
<b>Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 48</b>					
Körperlicher Summenscore (PCS)	210	37 (17,6)	103	11 (10,7)	1,19 [0,99; 1,43] 0,10
Psychischer Summenscore (MCS)	210	40 (19,0)	103	15 (14,6)	1,10 [0,92; 1,33] 0,33
<b>Verschlechterung um ≥ 5 Punkte zu Woche 48</b>					
Körperlicher Summenscore (PCS)	210	76 (36,2)	103	28 (27,2)	1,14 [0,97; 1,34] 0,12
Psychischer Summenscore (MCS)	210	81 (38,6)	103	43 (41,8)	0,95 [0,81; 1,13] 0,57

**Nebenwirkungen<sup>a</sup>**

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	223	216 (96,9)	109	102 (93,6)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	223	37 (16,6)	109	8 (7,3)	2,26 [1,09; 4,69] 0,02 AD: 9,3 %
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	223	70 (31,4)	109	19 (17,4)	1,80 [1,15; 2,83] 0,007 AD: 14,0 %

(Fortsetzung)

<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	223	15 (6,7)	109	1 (0,9)	7,32 [0,98; 54,57] 0,02 AD: 5,8 %
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>					
Malignitäten und prä-maligne Erkrankungen (SMQ)	223	2 (0,9)	109	0	– <sup>c</sup>
<b>Weitere relevante Sicherheitereignisse<sup>i</sup></b>					
Thromboembolische und thrombophlebitische Ereignisse (SMQ)	223	9 (4,0)	109	1 (0,9)	4,39 [0,57; 33,97] 0,12
Knochen-schmerzen (PT)	223	44 (19,7)	109	9 (8,3)	2,39 [1,23; 4,67] 0,007 AD: 11,4 %
<b>SUE nach SOC/PT mit Inzidenz <math>\geq 5\%</math> in einem Behandlungsarm bzw. <math>\geq 1\%</math> und <math>\geq 10</math> Personen mit Ereignis in einem Behandlungsarm</b>					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	223	14 (6,3)	109	5 (4,6)	1,36 [0,50; 3,69] 0,53
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) nach SOC/PT mit Inzidenz <math>\geq 5\%</math> bzw. <math>\geq 1\%</math> und <math>\geq 10</math> Personen mit Ereignis in einem Behandlungsarm</b>					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	223	15 (6,7)	109	8 (7,3)	0,91 [0,40; 2,08] 0,84
Untersuchungen (SOC)	223	13 (5,8)	109	7 (6,4)	0,91 [0,37; 2,21] 0,83
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	223	11 (4,9)	109	0 (0)	k. A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	223	11 (4,9)	109	1 (0,9)	5,33 [0,70; 40,51] k. A.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen (SOC)	223	10 (4,5)	109	1 (0,9)	4,90 [0,63; 38,06] k. A.
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	223	10 (4,5)	109	1 (0,9)	4,91 [0,64; 37,98] k. A.

- a Auswertungszeitpunkt: Entblindung auf Ebene der teilnehmenden Studienzentren am 1. August 2018 im Rahmen des Datenschnitts vom 7. Januar 2019
- b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- c Die Ereigniszahl ist gering. Die Berechnung relativer Effektschätzer würde keine verlässliche Aussage zulassen.
- d Daten aus dem Dossier Luspatercept Modul 4A vom 27. Juli 2020
- e Screeningphase: 12 Wochen vor Randomisierung
- f Auswertungszeitpunkt: 48-wöchige Behandlungsphase im Rahmen des Datenschnitts vom 11. Mai 2018
- g Der TranQoL-Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Ein höherer Wert repräsentiert eine höhere Lebensqualität.
- h Ein höherer Score repräsentiert eine höhere Lebensqualität.
- i präspezifizierte UEs, welche eine Analyse der Sicherheit erfordern

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; BSC = Best Supportive Care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MSC = Psychischer Summscore; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; PCS = Körperlicher Summscore; PT = Preferred Term; RR = Relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SMQ = Standardised MedDRA Query; TranQoL = Transfusion-dependent Quality of Life Questionnaire; vs. = versus

## **2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

ca. 170 – 300 Patienten

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Reblozyl (Wirkstoff: Luspatercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Dezember 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Luspatercept soll durch in der Therapie von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Fachärzte erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers allen medizinischen Fachpersonen, die Luspatercept voraussichtlich anwenden werden, ein Informationspaket zur Verfügung zu stellen. Das Informationspaket enthält Informationen dazu, woher die aktuelle Fachinformation zu beziehen ist sowie eine Checkliste für medizinisches Fachpersonal, die vor Beginn jeder Behandlung, bei jeder Verabreichung und dann in regelmäßigen Abständen bei den Nachuntersuchungen einzusetzen ist. Weiterhin enthält das Informationspaket eine Patientenkarte, die das medizinische Fachpersonal Frauen im gebärfähigen Alter zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns aushändigen muss. Eine Behandlung mit Luspatercept darf nicht begonnen werden, wenn eine Frau schwanger ist. Luspatercept ist während der

Schwangerschaft kontraindiziert. Die Patienten müssen während der Behandlung mit Luspatercept hochwirksame Verhütungsmittel anwenden. Wenn eine Patientin schwanger wird, ist Luspatercept abzusetzen.

Die Behandlung mit Luspatercept ist abzubrechen, wenn Patienten nach neun Wochen Behandlung (drei Dosen) mit der höchsten Dosis keine Reduktion der Transfusionslast verzeichnen, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen) oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Luspatercept	90.131,83 € - 120.820,90 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.

##### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Luspatercept	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung	81 €	1	17,4	1.409,40 €

#### **II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Januar 2021 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken