



Beschluss

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

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. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Luspatercept gemäß dem Beschluss vom 21. Januar 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Beschluss wurde aufgehoben

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 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.

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 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

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:¹

Erwachsene 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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; Vorteil in der Verschlechterung des Endpunktes Schlaflosigkeit, Nachteil in der Verschlechterung des Endpunktes Fatigue.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↓	Nachteil in der Verschlechterung der körperlichen Funktion.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
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		

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

Studie MEDALIST: Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) vs. Placebo + BSC
 Studiendesign: doppelblind, randomisiert (2:1), Phase III
 Datenschnitt: 8. Mai 2018 (primäre Behandlungsphase Studienwochen 1 bis 24)

Mortalität

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben^b					
	153	n. b. 12 (7,8)	76	n. b. 9 (11,8)	0,76 [0,32; 1,83] 0,54

Morbidität

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko ^b [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^c
Transfusionsfreiheit ≥ 8 Wochen^{d, e}					
	153	58 (37,9)	76	10 (13,2)	2,85 [1,59; 5,12] < 0,001 AD: 24,7 %
Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen^d					
	153	20 (13,1)	76	1 (1,3)	9,84 [1,36; 71,31] 0,003 AD: 11,8 %

(Fortsetzung)

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)^f					
Verbesserung um ≥ 10 Punkte					
Fatigue	110 ^g	32 (29,1)	54 ^g	24 (44,4)	0,79 [0,60; 1,03] 0,06
Übelkeit und Erbrechen	111 ^g	17 (15,3)	54 ^g	5 (9,3)	1,19 [0,92; 1,55] 0,26
Schmerz	110 ^g	25 (22,7)	54 ^g	14 (25,9)	0,93 [0,72; 1,21] 0,58
Dyspnoe	107 ^g	24 (22,4)	54 ^g	16 (29,6)	0,87 [0,65; 1,16] 0,33
Appetitverlust	110 ^g	22 (20,0)	53 ^g	9 (17,0)	1,07 [0,83; 1,38] 0,62
Schlaflosigkeit	109 ^g	28 (25,7)	54 ^g	18 (33,3)	0,89 [0,68; 1,15] 0,35
Obstipation	111 ^g	31 (27,9)	53 ^g	13 (24,5)	1,06 [0,84; 1,34] 0,62
Diarrhö	111 ^g	11 (9,9)	53 ^g	6 (11,3)	0,93 [0,65; 1,35] 0,71
Finanzielle Schwierigkeiten	109 ^g	13 (11,9)	53 ^g	9 (17,0)	0,86 [0,59; 1,24] 0,37
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte^f					
Fatigue	110 ^g	51 (46,4)	54 ^g	14 (25,9)	1,32 [1,06; 1,62] 0,01 AD: 20,5 %
Übelkeit und Erbrechen	111 ^g	17 (15,3)	54 ^g	7 (13,0)	1,06 [0,79; 1,41] 0,70
Schmerz	110 ^g	28 (25,5)	54 ^g	14 (25,9)	1,01 [0,79; 1,28] 0,96

(Fortsetzung)

Dyspnoe	107 ^g	30 (28,0)	54 ^g	10 (18,5)	1,19 [0,94; 1,50] 0,17
Appetitverlust	110 ^g	22 (20,0)	53 ^g	10 (18,9)	1,02 [0,78; 1,34] 0,88
Schlaflosigkeit	109 ^g	19 (17,4)	54 ^g	18 (33,3)	0,72 [0,51; 1,01] 0,03 AD: 15,9 %
Obstipation	111 ^g	15 (13,5)	53 ^g	5 (9,4)	1,12 [0,84; 1,48] 0,48
Diarrhö	111 ^g	16 (14,4)	53 ^g	5 (9,4)	1,15 [0,88; 1,49] 0,37
Finanzielle Schwierigkeiten	109 ^g	10 (9,2)	53 ^g	6 (11,3)	0,93 [0,63; 1,38] 0,71
Hospitalisierung^d					
Aufgrund jeglicher Ursache	153	34 (22,2)	76	17 (22,4)	0,99 [0,60; 1,64] 0,98

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko ^b [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^f					
Verbesserung um ≥ 10 Punkte					
Körperliche Funktion	111 ^g	25 (22,5)	54 ^g	18 (33,3)	0,83 [0,62; 1,11] 0,16
Rollenfunktion	111 ^g	30 (27,0)	54 ^g	18 (33,3)	0,90 [0,71; 1,16] 0,41

(Fortsetzung)

Emotionale Funktion	111 ^g	18 (16,2)	53 ^g	11 (20,8)	0,91 [0,67; 1,24] 0,53
Kognitive Funktion	111 ^g	29 (26,1)	53 ^g	14 (26,4)	1,00 [0,78; 1,28] 0,99
Soziale Funktion	111 ^g	26 (23,4)	53 ^g	16 (30,2)	0,88 [0,67; 1,15] 0,31
Gesamteinschätzung	111 ^g	31 (27,9)	53 ^g	12 (22,6)	1,09 [0,87; 1,36] 0,49
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ^f					
Körperliche Funktion	111 ^g	34 (30,6)	54 ^g	7 (13,0)	1,33 [1,09; 1,62] 0,02 AD: 17,6 %
Rollenfunktion	111 ^g	35 (31,5)	54 ^g	20 (37,0)	0,92 [0,73; 1,16] 0,48
Emotionale Funktion	111 ^g	29 (26,1)	53 ^g	13 (24,5)	1,04 [0,82; 1,32] 0,75
Kognitive Funktion	111 ^g	29 (26,1)	53 ^g	17 (32,1)	0,91 [0,70; 1,17] 0,45
Soziale Funktion	111 ^g	37 (33,3)	53 ^g	16 (30,2)	1,06 [0,84; 1,33] 0,63
Gesamteinschätzung	111 ^g	33 (29,7)	53 ^g	10 (18,9)	1,20 [0,97; 1,49] 0,13

(Fortsetzung)

Nebenwirkungen^h

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko ^b [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	153	145 (94,8)	76	70 (92,1)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	153	40 (26,1)	76	16 (21,1)	1,25 [0,75; 2,08] 0,40
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	153	54 (35,3)	76	27 (35,5)	0,99 [0,68; 1,42] 0,97
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	153	12 (7,8)	76	4 (5,3)	1,54 [0,50; 4,79] 0,47
UE von besonderem Interesse					
Prämaligne Erkrankung (SOC, UE)	153	2 (1,3)	76	3 (3,9)	-
Malignitäten (SOC, UE)	153	5 (3,3)	76	1 (1,3)	-
Transformation zur AML (PT, UE)	153	2 (1,3)	76	1 (1,3)	-
Progression zur Hochrisiko-MDS (PT, UE)	153	1 (0,7)	76	1 (1,3)	-

(Fortsetzung)

Endpunkt SOC PT	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko ^b [95 %-KI] p-Wert
SUE nach SOC/PT mit Inzidenz ≥ 5 % in einem Behandlungsarm					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	153	14 (9,2)	76	8 (10,5)	0,89 [0,40; 1,99] 0,74
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	153	8 (5,2)	76	3 (3,9)	1,29 [0,34; 4,91] 0,67
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT mit Inzidenz ≥ 5 % in einem Behandlungsarm					
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems	153	13 (8,5)	76	8 (10,5)	0,76 [0,33; 1,75] 0,62
Anämie	153	9 (5,9)	76	4 (5,3)	1,07 [0,33; 3,39] 0,85
Neutropenie	153	5 (3,3)	76	5 (6,6)	0,46 [0,14; 1,52] 0,25
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	153	14 (9,2)	76	7 (9,2)	1,03 [0,44; 2,42] 0,99
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verabrei- chungsort	153	12 (7,8)	76	3 (3,9)	1,97 [0,57; 6,77] 0,26
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	153	12 (7,8)	76	3 (3,9)	1,97 [0,58; 6,70] 0,26
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	153	8 (5,2)	76	3 (3,9)	1,29 [0,34; 4,91] 0,67

(Fortsetzung)

Erkrankungen des Nervensystems	153	8 (5,2)	76	0	-
--------------------------------	-----	---------	----	---	---

^a Hazard Ratio berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Transfusionslast (≥ 6 EK-Einheiten / 8 Wochen vs. < 6 EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Risikoscore (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär) als Co-Variablen

^b Relatives Risiko mit 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach der Anzahl der Transfusionen zu Baseline (≥ 6 EK-Einheiten / 8 Wochen vs. < 6 EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Risikoscore zu Baseline (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär)

^c Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^d Intention-to-Treat (ITT)-Population

^e Daten aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers

^f Health-related Quality of Life-Population: Luspatercept + BSC: n = 149; Placebo + BSC: n = 76

^g Bezugsgröße ist die Anzahl der Patienten mit einer Angabe zur Woche 24

^h Sicherheitspopulation: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

Verwendete Abkürzungen:
 AML = Akute Myeloische Leukämie; BSC = Best-Supportive-Care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; PT = Preferred Term (bevorzugter Begriff); SOC = System Organ Class (Systemorganklasse); vs. = versus

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

Erwachsene 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

ca. 840 – 1.870 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

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 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Luspatercept	90.131,83 € - 180.263,65 €

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 veröffentlicht.

Berlin, den 21. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben