

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Luspatercept (neues Anwendungsgebiet: β -Thalassämie,
nicht-transfusionsabhängige Anämie)

Vom 21. September 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. September 2023 (BAnz AT 16.10.2023 B3) geändert worden ist, 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:**

Luspatercept

Beschluss vom: 21. September 2023
In Kraft getreten am: 21. September 2023
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Februar 2023):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. September 2023):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von β -Thalassämie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Luspatercept gegenüber einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von β -Thalassämie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑↑	Vorteile bei Müdigkeit/Schwäche, Kurzatmigkeit und der β -Thalassämie bedingten Symptomatik.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↑	Vorteil im Endpunkt schwerwiegende UE (SUE) getragen durch die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit vorhergehender Splenektomie; im Detail Nachteil in dem UE Knochenschmerzen.
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 Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Doppelblinde, randomisierte Phase III-Studie BEYOND:

- Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) vs. Placebo + BSC
- Datenschnitt vom 14.09.2020

Mortalität

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamt mortalität^b					
	96	0 (0)	49	0 (0)	n. b.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-20) und dem Addendum (A23-80) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^a
Symptomatik (NTDT-PRO) - Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung zu Woche 24					
Müdigkeit/Schwäche ^c	76	27 (35,5)	39	7 (17,9)	2,06 [1,02; 4,17] 0,043
Kurzatmigkeit ^c	76	21 (27,6)	39	4 (10,3)	2,87 [1,09;7,59] 0,033
β-Thalassämie bedingte Symptomatik - Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung					
PGIS – Veränderung zu Woche 24 ^c	76	23 (30,3)	39	4 (10,3)	3,08 [1,19; 7,95] 0,020
PGIC – Veränderung zu Woche 48 ^d	73	38 (52,1)	40	3 (7,5)	7,08 [2,29; 21,87] 0,001
Transfusionsvermeidung zu Woche 48 (ergänzend dargestellt)					
	96	81 (84,4) ^k	49	30 (61,2) ^k	1,36 [1,08; 1,72] 0,009
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ⁱ p-Wert ^j
Gesamthospitalisierung					
	96	n. e. [125,29; n. b.] 16 (16,7)	49	n. e. [84,71; n. b.] 12 (24,5)	0,50 [0,23; 1,08] 0,070

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^a
FACIT-F- Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung zu Woche 48					
Gesamtscore ^e	74	9 (12,2)	40	1 (2,5)	4,99 [0,67; 36,94] 0,116
Subskalen (ergänzend dargestellt)					
Physisches Wohlbefinden	74	8 (10,8)	40	1 (2,5)	4,43 [0,59; 33,41]
Soziales/familiäres Wohlbefinden	74	8 (10,8)	40	4 (10,0)	1,10 [0,36; 3,31]
Emotionales Wohlbefinden	74	9 (12,2)	40	3 (7,5)	1,66 [0,51; 5,43]
Funktionelles Wohlbefinden	74	5 (6,8)	40	1 (2,5)	2,77 [0,33; 23,02]
FACT-G Gesamtscore	74	5 (6,8)	40	1 (2,5)	2,77 [0,35; 22,04]
Fatigue-spezifische Skala	74	17 (23,0)	40	4 (10,0)	2,35 [0,88; 6,28]
SF-36v2 - Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung zu Woche 48					
körperlicher Summenscore (PCS) ^f	73	5 (6,8)	39	2 (5,1)	1,31 [0,27; 6,26] 0,736
psychischer Summenscore (MCS) ^g	73	11 (15,1)	39	1 (2,6)	5,93 [0,79; 44,22] 0,083

Nebenwirkungen^h

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ⁱ p-Wert ^j
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	96	0,10 [0,07; 0,13] 96 (100,0)	49	0,76 [0,46; 0,89] 48 (98,0)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	96	n. e. 11 (11,5)	49	n. e. [18,00; n. b.] 12 (24,5)	0,29 [0,12; 0,69] 0,003
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	96	n. e. 27 (28,1)	49	n. e. [16,62; n. b.] 12 (24,5)	1,07 [0,54; 2,14] 0,842
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse					
	96	n. e. 3 (3,1)	49	n. e. 4 (8,2)	0,29 [0,06; 1,34] 0,092
Knochenschmerzen (Preferred Term)					
	96	n. e. 35 (36,5)	49	n. e. 3 (6,1)	7,11 [2,18; 23,15] < 0,001
<p>a RR: berechnet mittels Mantel-Haenszel-Methode, adjustiert für Baseline-Hb-Wert und Baseline-NTDT-PRO-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche; KI und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.</p> <p>b Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben; Zeitraum bis zum 14.09.2020</p> <p>c Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des jeweiligen Scores um ≥ 1,5 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 24 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 10. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>d Anteil der Patientinnen und Patienten die ihre β-Thalassämie bedingte Symptomatik als sehr viel besser oder viel besser im Vergleich zu Studienbeginn einschätzten.</p> <p>e Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores FACIT-F um ≥ 24 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 48 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 160. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>f Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores PCS um ≥ 9,4 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 48 bei einer Skalenspannweite von 7 bis 63. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p>					

g	Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores MCS um $\geq 9,6$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 48 bei einer Skalenspannweite von 6 bis 64. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
h	Ereignisse, die ab dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis 9 Wochen nach der letzten Dosis auftraten, ggf. auch über Woche 48 hinaus.
i	Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Baseline-Hb-Wert und Baseline-NTDT-PRO-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche.
j	Log-Rank-Test stratifiziert nach Baseline-Hb-Wert und Baseline-NTDT-PRO-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche.
k	Patientinnen und Patienten ohne vollständige Beobachtung bis Woche 48 wurden nicht als transfusionsfrei gewertet (in beiden Behandlungsarmen betrifft dies jeweils 3 Patientinnen und Patienten).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCS: mental component summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; NTDT-PRO: Nontransfusion-Dependent Thalassemia-Patient Reported Outcomes; PCS: Physical Component Summary; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF 36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2.

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

Erwachsene mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von β -Thalassämie

ca. 470 – 560 Patientinnen und 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: 26. April 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Luspatercept sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten inkl. Patientenausweis (nur für Frauen im gebärfähigen Alter) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält unter anderem eine Checkliste für medizinisches Fachpersonal, die vor Beginn jeder Behandlung, bei jeder Verabreichung und dann in regelmäßigen Abständen bei den Nachuntersuchungen einzusetzen ist. Der Patientenausweis ist Frauen im gebärfähigen Alter zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns auszuhändigen. Eine Behandlung mit Luspatercept darf nicht begonnen werden, wenn eine Frau schwanger ist. Luspatercept ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten nach neun Wochen Behandlung (drei Dosen) mit der höchsten Dosis keinen Anstieg des Hb-Werts gegenüber dem Ausgangswert verzeichnen, ohne dass Transfusionen gegeben wurden, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen) oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von β -Thalassämie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Luspatercept	42 740,66 € - 83 816,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Luspatercept	Zuschlag für die Herstellung einer Reblozyl-haltigen parenteralen Lösung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Patientenindividuell unterschiedlich				
Chelattherapie					
Deferoxamin	Zuschlag für die Herstellung einer sonstigen parenteralen Lösung	54 €	Patientenindividuell unterschiedlich		

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von β -Thalassämie

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. September 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken