

# 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 (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Mio.-Euro-Grenze: Myelodysplastische Syndrome mit transfusionsabhängiger Anämie, vorbehandelt)

Vom 2. November 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. November 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 17. August 2023 (BAnz AT 10.11.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

## **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

- 1. Die Angaben zu Luspatercept in der Fassung des Beschlusses vom 21. Januar 2021 zum Anwendungsgebiet Myelodysplastische Syndrome (BAnz AT 02.03.2021 B3) werden aufgehoben.**
- 2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Luspatercept gemäß dem Beschluss vom 02. November 2023 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

## **Luspatercept**

Beschluss vom: 2. November 2023

In Kraft getreten am: 2. November 2023

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.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. November 2023):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene 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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Luspatercept:**

- eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Erwachsene 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	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; Nachteil in der Verschlechterung der körperlichen Funktion
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Nachteil in den UE (CTCAE-Grad ≥ 3) der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“
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		

Studie MEDALIST: Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC

Datenschnitt: 26.11.2020 (finaler Datenschnitt)

<sup>1</sup>Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-44) sofern nicht anders indiziert.

**Mortalität**

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben<sup>b</sup></b>					
	153	46,0 [42,0; n.b.] 45 (29,4)	76	n.e. [43,1, n.b.] 24 (31,6)	0,99 [0,59; 1,64]; 0,958

**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 <sup>c</sup>
<b>Transfusionsvermeidung ≥ 24 Wochen<sup>d</sup></b>					
	153	20 (13,1)	76	1 (1,3)	9,84 [1,36; 71,31]; 0,024
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)</b>					
Verbesserung um ≥ 10 Punkte (Studienbeginn im Vergleich zu Woche 25) <sup>e</sup>					
Fatigue	109	32 (29,4)	54	24 (44,4)	0,67 [0,44; 1,01]; 0,056
Übelkeit und Erbrechen	110	17 (15,5)	54	5 (9,3)	1,71 [0,67; 4,38]; 0,263
Schmerzen	109	25 (22,9)	54	14 (25,9)	0,86 [0,49; 1,50]; 0,591
Dyspnoe	106	24 (22,6)	54	16 (29,6)	0,77 [0,45; 1,31]; 0,335
Schlaflosigkeit	108	27 (25,0)	54	18 (33,3)	0,77 [0,47; 1,25]; 0,290
Appetitverlust	109	22 (20,2)	53	9 (17,0)	1,21 [0,59; 2,46]; 0,602
Verstopfung	110	31 (28,2)	53	13 (24,5)	1,16 [0,67; 2,01]; 0,601

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 <sup>c</sup>
Diarrhö	110	11 (10,0)	53	6 (11,3)	0,84 [0,33; 2,15]; 0,718
<b>Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studienbeginn im Vergleich zu Woche 25)<sup>f</sup></b>					
Fatigue	109	50 (45,9)	54	14 (25,9)	1,76 [1,07; 2,89]; 0,026
Übelkeit und Erbrechen	110	17 (15,5)	54	7 (13,0)	1,19 [0,51; 2,74]; 0,690
Schmerzen	109	27 (24,8)	54	14 (25,9)	0,99 [0,56; 1,73]; 0,962
Dyspnoe	106	30 (28,3)	54	10 (18,5)	1,56 [0,81; 3,01]; 0,186
Schlaflosigkeit	108	19 (17,6)	54	18 (33,3)	0,53 [0,30; 0,93]; 0,028
Appetitverlust	109	22 (20,2)	53	10 (18,9)	1,06 [0,53; 2,14]; 0,860
Verstopfung	110	15 (13,6)	53	5 (9,4)	1,42 [0,54; 3,76]; 0,477
Diarrhö	110	16 (14,5)	53	5 (9,4)	1,59 [0,57; 4,40]; 0,376
<b>Hospitalisierung (bis einschließlich Woche 24)</b>					
Aufgrund jeglicher Ursache	153	34 (22,2)	76	17 (22,4)	0,99 [0,60; 1,64]; 0,977

**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 <sup>c</sup>
<b>EORTC QLQ-C30</b>					
Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (Studienbeginn im Vergleich zu Woche 25) <sup>g</sup>					
globaler Gesundheitsstatus	110	31 (28,2)	53	12 (22,6)	1,24 [0,69; 2,25]; 0,476
körperliche Funktion	110	25 (22,7)	54	18 (33,3)	0,70 [0,42; 1,16]; 0,163
Rollenfunktion	110	30 (27,3)	54	18 (33,3)	0,82 [0,50; 1,34]; 0,425
emotionale Funktion	110	18 (16,4)	53	11 (20,8)	0,81 [0,41; 1,59]; 0,542
kognitive Funktion	110	29 (26,4)	53	14 (26,4)	1,01 [0,58; 1,76]; 0,968
soziale Funktion	110	26 (23,6)	53	16 (30,2)	0,76 [0,45; 1,30]; 0,322
Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studienbeginn im Vergleich zu Woche 25) <sup>h</sup>					
globaler Gesundheitsstatus	110	33 (30,0)	53	11 (20,8)	1,47 [0,80; 2,67]; 0,213
körperliche Funktion	110	34 (30,9)	54	7 (13,0)	2,33 [1,12; 4,87]; 0,024
Rollenfunktion	110	35 (31,8)	54	19 (35,2)	0,90 [0,58; 1,41]; 0,652
emotionale Funktion	110	28 (25,5)	53	14 (26,4)	0,99 [0,57; 1,72]; 0,973
kognitive Funktion	110	29 (26,4)	53	17 (32,1)	0,83 [0,50; 1,36]; 0,458
soziale Funktion	110	36 (32,7)	53	16 (30,2)	1,10 [0,68; 1,79]; 0,687

**Nebenwirkungen<sup>d</sup>**

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt<sup>i</sup> (ergänzend dargestellt)</b>					
	153	145 (94,8)	76	70 (92,1)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>i</sup></b>					
	153	40 (26,1)	76	16 (21,1)	1,25 [0,75; 2,08]; 0,395
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>i,j</sup></b>					
	153	55 (35,9)	76	27 (35,5)	1,01 [0,70; 1,45]; 0,978
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>i</sup></b>					
	153	12 (7,8)	76	4 (5,3)	1,54 [0,50; 4,79]; 0,454
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs)<sup>j,k</sup></b>					
	153	8 (5,2)	76	0 (0)	8,50 [0,50; 145,34]; 0,044 <sup>l,m</sup>

<sup>a</sup> HR und KI: Cox-Regressionsmodell, p-Wert: Log Rank Test, jeweils stratifiziert nach IPSS-R-Risikogruppe zu Baseline (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär) und durchschnittlicher Transfusionslast zu Baseline (≥ 6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen vs. < 6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen).

<sup>b</sup> Auswertung bezieht sich auf den Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation (Tag 1, Zyklus 1) bis zum finalen Datenschnitt (26.11.2020).

<sup>c</sup> RR, KI und p-Wert mittels CMH-Methode, stratifiziert nach IPSS-R-Risikogruppe zu Baseline (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär) und durchschnittlicher Transfusionslast zu Baseline (≥ 6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen vs. < 6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen).

<sup>d</sup> Auswertung bezieht sich auf den Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation (Tag 1, Zyklus 1) bis einschließlich Woche 24.

<sup>e</sup> Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 25 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

<sup>f</sup> Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 25 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verschlechterung der Symptomatik.

<sup>g</sup> Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 25 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

<sup>h</sup> Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 25 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

<sup>i</sup> enthält Ereignisse der Grunderkrankung.

<sup>j</sup> operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3; Die Einteilung des Schweregrads von UEs, für die keine CTCAE-Kriterien definiert sind, erfolgte durch die Prüferin / den Prüfer mittels einer 5-Punkte-Skala (Grad 1: mild; Grad 2: moderat; Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich; Grad 5: tödlich).

<sup>k</sup> umfasst überwiegend die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Synkope (PT) und Präsynkope (PT).

<sup>l</sup> Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martín Andrés A und Silva Mato A); Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.

<sup>m</sup> Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.

Verwendete Abkürzungen:

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; IPSS-R = Revised International Prognostic Scoring System; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; RR = relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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

Erwachsene 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. 790 – 1860 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: 29. August 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Luspatercept soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen mit transfusionsabhängiger Anämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie 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 Patientinnen 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 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 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/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Luspatercept	62 446,51 € - 124 893,02 €
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: 15. Oktober 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Luspatercept	Zuschlag für die Herstellung einer Reblozyl-haltigen parenteralen Lösung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
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 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

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

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 2. November 2023 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 2. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken