

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-Millionen-Euro Grenze: β -Thalassämie, transfusionsabhängige Anämie)

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 19. Oktober 2023 (BAnz AT 24.11.2023 B4) 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 β -Thalassämie (BAnz AT 26. Februar 2021 B2) werden aufgehoben.**
- 2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Luspatercept gemäß dem Beschluss vom 21. September 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 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 2. November 2023):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer β -Thalassämie verbunden ist

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:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer β -Thalassämie verbunden ist

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|--|---|--|
| Mortalität | ↔ | Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. |
| Morbidität | ↓ | Nachteil im Endpunkt Gesamthospitalisierung. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ↔ | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. |
| Nebenwirkungen | ↓ | Nachteile in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3); im Detail Nachteil bei 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 BELIEVE:

- Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) vs. Placebo + BSC
- Finaler Datenschnitt vom 5. Januar 2021 (Auswertungszeitpunkte: zu Woche 48; bis Entblindung)

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 |
| Gesamtmortalität ^b | | | | | |
| | 224 | 1 (0,4) | 112 | 1 (0,9) | 0,50 [0,03; 7,92] 0,736 ^c |

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-43) 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 AD ^r |
| Transfusionsvermeidung ≥ 24 Wochen^d | | | | | | | |
| | 224 | 5 (2,2) | | 112 | 0 (0) | | 5,52 [0,31; 99,03] 0,120 ^c |
| Reduktion der Transfusionslast um ≥ 50 % über ≥ 24 Wochen im Vergleich zum Studienbeginn (ergänzend dargestellt)^e | | | | | | | |
| | 224 | 40 (17,9) | | 112 | 1 (0,9) | | 20,02 [2,78; 144,31] 0,003 AD: 17 % |
| Gesamthospitalisierung^c | | | | | | | |
| | 224 | 40 (17,9) | | 112 | 5 (4,5) | | 4,00 [1,62; 9,85] <0,001 AD: 13,4 % |
| | N° | Werte Studienbeginn ^p MW (SD) | Änderung zu Entblindung MW [95 %-KI] | N° | Werte Studienbeginn ^p MW (SD) | Änderung zu Entblindung MW [95 %-KI] | MD [95 %-KI] p-Wert |
| Transfusionslast / 24 Wochen, stetige Analyse (ergänzend dargestellt) | | | | | | | |
| | 223 | 14,5 (3,6) | -2,35 [-2,75; -1,96] | 111 | 14,8 (3,5) | 0,43 [-0,12; 0,99] | -2,79 [-3,46; -2,12] < 0,001 ^q |

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 |
| SF-36v2 (Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung zu Woche 48) | | | | | |
| körperlicher Summenscore (PCS) ^{f, g} | 183 | 12 (6,6) | 91 | 5 (5,5) | 1,21 [0,44; 3,34] 0,714 |
| psychischer Summenscore (MCS) ^{g, i} | 183 | 17 (9,3) | 91 | 7 (7,7) | 1,20 [0,52; 2,77] 0,674 |
| TranQoL (Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung zu Woche 48) | | | | | |
| Gesamtscore ^{h, j} | 186 | 20 (10,8) | 91 | 7 (7,7) | 1,38 [0,61; 3,13] 0,436 |
| körperliche Gesundheit | 186 | 34 (18,3) | 91 | 11 (12,1) | 1,52 [0,81; 2,85] - |
| emotionale Gesundheit | 186 | 33 (17,7) | 91 | 10 (11,0) | 1,60 [0,83; 3,10] - |
| Sexuelle Aktivität | Keine verwertbaren Daten ^k | | | | |
| familiäre Situation | 186 | 35 (18,8) | 91 | 12 (13,2) | 1,43 [0,78; 2,61] - |
| Schule und Arbeit | 186 | 39 (21,0) | 90 | 21 (23,3) | 0,90 [0,56; 1,45] - |

Nebenwirkungen^l

| 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 AD ^r |
| Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt) | | | | | |
| | 223 | 216 (96,9) | 109 | 102 (93,6) | – |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) | | | | | |
| | 223 | 37 (16,6) | 109 | 8 (7,3) | 2,26 [1,09; 4,69] 0,029 ^m AD: 9,3 % |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE- Grad ≥ 3)ⁿ | | | | | |
| | 223 | 70 (31,4) | 109 | 19 (17,4) | 1,80 [1,15; 2,83] 0,011 ^m AD: 14 % |
| Abbruch wegen UEs | | | | | |
| | 223 | 15 (6,7) | 109 | 2 (1,8) | 3,67 [0,85; 15,77] 0,080 ^m |
| Knochenschmerzen (Preferred Term) | | | | | |
| | 223 | 44 (19,7) | 109 | 9 (8,3) | 2,39 [1,23; 4,67] 0,011 ^m AD: 11,4 % |

a Falls nicht anders bezeichnet: Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für geografische Region; KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.

b Todesfälle wurden im Rahmen der UEs erhoben.

c Berechnung des IQWiG: RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)

d definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten, die bis zur Entblindung der Studie über ≥ 24 Wochen keine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats benötigten.

e definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion der transfundierten Erythrozytenkonzentrate über ≥ 24 Wochen um ≥ 50 % im Vergleich zu Studienbeginn (basierend auf den 24 Wochen vor Therapiebeginn) im Zeitraum bis zur Entblindung der Studie.

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.

g ergänzende Sensitivitätsanalysen des pharmazeutischen Unternehmers mit Ersetzung fehlender Werte als Non-Responder (RR [95 %-KI], p-Wert): PCS: 1,20 [0,43; 3,32], p = 0,731; MCS: 1,19 [0,51; 2,76], p = 0,691

h Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Gesamtscores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 48 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

i Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores MCS um ≥ 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.

- j ergänzende Sensitivitätsanalyse des pharmazeutischen Unternehmers mit Ersetzung fehlender Werte als Non-Responder (RR [95 %-KI], p-Wert): Gesamtscore: 1,39 [0,61; 3,17], p = 0,431
- k Es gehen im Interventions- bzw. Vergleichsarm nur 31 % bzw. 33 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in die Auswertung ein, die Daten sind daher nicht verwertbar.
- l Ereignisse, die ab dem Tag der 1. Dosis der Studienmedikation bis 9 Wochen nach der letzten Dosis auftraten
- m stratifiziert nach geografischer Region
- n 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).
- o Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- p transfundierte Erythrozytenkonzentrate innerhalb von 24 Wochen basierend auf dem 24-Wochen-Intervall vor bzw. am Tag der 1. Dosis der Studienmedikation
- q ANCOVA Modell adjustiert nach geografischer Region und Baselinewert
- r AD, Absolute Differenz nur bei statistisch signifikantem Unterschied, eigene Berechnung

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; MCS = Mental Component Summary; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PCS= Physical Component Summary; SD = Standardabweichung; SF-36v2 = Short Form-36 Health Survey Version 2; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TranQoL = Transfusion-dependent Quality of Life Questionnaire; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer β -Thalassämie verbunden ist

ca. 250 – 330 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: 24. August 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 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, die mit einer β -Thalassämie verbunden ist

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Luspatercept | 62 446,51 € – 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: 15. Oktober 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen: Herstellung von applikationsfertigen Einheiten

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr | Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr |
|---|--|-----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Luspatercept | Zuschlag für die Herstellung einer Reblozyl-haltigen parenteralen Lösung | 81 € | 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 transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer β -Thalassämie verbunden ist

- 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 2. November 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 2. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken