

Tragende Gründe

zum 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: Myelodysplastische
Syndrome mit transfusionsabhängiger Anämie, nicht
vorbehandelt, sowie ohne Ringsideroblasten, vorbehandelt)

Vom 17. Oktober 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Luspatercept (Reblozyl) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	17
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	18
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20
2.4	Therapiekosten	21
2.5	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	26
3.	Bürokratiekostenermittlung	29
4.	Verfahrensablauf	29

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Luspatercept (Reblozyl) wurde am 1. August 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Reblozyl ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Bereits innerhalb des zuvor zugelassenen Anwendungsgebietes überstieg der Umsatz von Luspatercept mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apotheken-Verkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 30 Millionen Euro, sodass für Luspatercept Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der VerfO zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist.

Es wurde bereits eine Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V für Luspatercept durchgeführt im Anwendungsgebiet: „Erwachsene [...] mit Ringsideroblasten [...], die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind“ und diesbezüglich eine Änderung der Anlage XII mit Beschluss vom 2. November 2023 vorgenommen (Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Myelodysplastisches Syndrom mit transfusionsabhängiger Anämie, vorbehandelt)). Dieses Anwendungsgebiet ist von der vorliegenden Nutzenbewertung nicht umfasst. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf jene Indikationen, die durch die Zulassung des neuen Anwendungsgebietes neu hinzugekommen sind.

Am 27. März 2024 hat Luspatercept die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. April 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Luspatercept mit den neuen Anwendungsgebieten „Reblozyl wird bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS)¹ mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die keine vorausgegangene Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind sowie bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen

1 Gemäß der WHO-Klassifikation 2022 als „Myelodysplastische Neoplasien“ bezeichnet, Abkürzung ebenfalls MDS. In der ICD-10-Codierung wird weiterhin der Begriff „myelodysplastische Syndrome“ verwendet, welcher als Synonym zu „myelodysplastischen Neoplasien“ zu betrachten ist.

Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden² wurde in der Nutzenbewertung von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V nicht abgestellt. Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Luspatercept (Reblozyl) gemäß Fachinformation

Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.10.2024):

Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die keine vorausgegangene Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind.

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

² Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- a) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind; sowie Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Luspatercept:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Erythropoesestimulierende Faktoren (Erythropoetin alfa/ Erythropoetin zeta; nur bei Patientinnen und Patienten mit einem Erythropoetin-Serumspiegel von < 200 U/L)
- einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie
- Lenalidomid (nur für Patientinnen und Patienten mit einer isolierten Deletion 5q, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind)

unter Berücksichtigung des Erythropoetin-Serumspiegels, der Zytogenetik und der Vortherapie

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nicht-medikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Grundsätzlich sind zur Therapie des myelodysplastischen Syndroms bzw. der Anämie aufgrund eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko die erythropoesestimulierenden Faktoren Epoetin alfa und zeta, Erythrozytenkonzentrate sowie Imatinib, Azacitidin und Lenalidomid zugelassen. Die Zulassungen sind jeweils auf bestimmte Therapiesituationen eingeschränkt. Zur Behandlung der transfusionsbedingten Eisenüberladung sind die Eisenchelatoren Deferasirox und Deferoxamin zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt in der Indikation des MDS eine allogene Stammzelltransplantation in Frage. Für die vorliegende Behandlungssituation wird jedoch davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht infrage kommen.
- zu 3. Es liegt ein Beschluss zu Luspatercept vom 2. November 2023 mit dem Anwendungsgebiet: „Luspatercept 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.“ vor.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.

Aus den für das vorliegende Anwendungsgebiet identifizierten Leitlinien als auch der schriftlichen Äußerung der DGHO gehen verschiedene Therapieempfehlungen in Abhängigkeit der Subform des MDS hervor.

In den vorliegenden Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der DGHO wird eine Therapie mit erythropoesestimulierenden Faktoren bei Patientinnen und Patienten mit einem Epoetin-Serumspiegel (sEPO) < 200 U/L empfohlen. Gleichzeitig wird ein mögliches Ansprechen bei Patientinnen und Patienten mit einem sEPO bis zu 500 U/L genannt. Epoetin alfa / Epoetin zeta sind im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nur zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem sEPO < 200 U/L zugelassen.

In der zulassungsrelevanten Studie zu Epoetin alfa, in die Patientinnen und Patienten bis sEPO von 500 U/L eingeschlossen wurden, zeigte sich, dass alle Patientinnen und Patienten mit einem Ansprechen einen sEPO von < 200 U/L aufwiesen³. Es kann daher nicht abgeleitet werden, dass der zulassungsüberschreitende Einsatz von Epoetin alfa bei Patientinnen und Patienten mit sEPO zwischen 200 und 500 U/L nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Aus Sicht des G-BA stellen die Aussagen in den Leitlinien für den Einsatz bei Patientinnen und Patienten mit sEPO zwischen 200 und 500 U/L keine eindeutige Empfehlung dar, sondern beschreiben lediglich die Möglichkeit eines Ansprechens. Daher werden erythropoesestimulierende Faktoren entsprechend der

3 Fenaux et al., A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia*. 2018 Dec;32(12):2648-2658.

Zulassung nur für Patientinnen und Patienten mit einem sEPO von < 200 U/L im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Gemäß der Arzneimittel-Richtlinie (Anlage VIIa: Biologika und Biosimilars, Stand 17. Februar 2023) werden Arzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin zeta als im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel zu dem Original-/Referenzarzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin alfa ausgewiesen.

Weiterhin wird in den vorliegenden Leitlinien sowie in der schriftlichen Äußerung der DGHO Lenalidomid für Patientinnen und Patienten mit einer del(5q)-Mutation (MDS del(5q)) empfohlen. Patientinnen und Patienten mit einem MDS mit einer del(5q)-Mutation stellen gemäß WHO-Klassifikation⁴ eine distinkte Subentität des MDS dar und sind diagnostisch klar abgrenzbar. Diese Patientengruppe ist vom geplanten Anwendungsgebiet, welches allgemein auf die Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie bei MDS abstellt, formal umfasst. Daher wird für die zweckmäßige Vergleichstherapie Lenalidomid als Bestandteil einer patientenindividuellen Therapie bestimmt. Gemäß der vorliegenden Evidenz sollen dabei nur Patientinnen und Patienten mit Lenalidomid behandelt werden, die eine isolierte Deletion 5q aufweisen und bei denen andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind.

Zusätzlich zur systemischen Therapie mit erythropoesestimulierenden Faktoren oder Lenalidomid kann im Rahmen der patientenindividuellen Therapie aufgrund der Transfusionsabhängigkeit eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie angezeigt sein. Die Chelattherapie dient der Vermeidung einer bedrohlichen Eisenüberladung des Organismus. Dabei wird Deferasirox zur Behandlung der chronischen, transfusionsbedingten Eisenüberladung bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren und älter eingesetzt, wenn eine Deferoxamin-Therapie kontraindiziert oder unangemessen ist.

Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen bei Bedarf die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelationstherapie sowie weitere Supportivmaßnahmen (u.a. Thrombozytenkonzentrate, Infektionsmanagement) durchgeführt werden.

Zudem sollte eine Anpassung der Studienmedikation/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin bzw. des Patienten in beiden Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen.

4 Arber et al.; International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data; *Blood* (2022) 140 (11): 1200–1228.

Somit stehen für die Patientinnen und Patienten verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die Auswahl der Therapieoption erfolgt anhand von verschiedenen patientenindividuellen Faktoren, zu denen insbesondere der Erythropoetin-Serumspiegel, die Zytogenetik und die Vortherapie zählen.

Vom G-BA wird folglich eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von erythropoesestimulierenden Faktoren, einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie und Lenalidomid unter Berücksichtigung des Erythropoetin-Serumspiegels, der Zytogenetik und der Vortherapie bestimmt.

Bei Patientinnen und Patienten, welche nach 16 Wochen ein unzureichendes Ansprechen auf Epoetin zeigen, wird in der vorliegenden Indikation die Anwendung von Epoetin in Kombination mit Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF) gemäß vorliegender Evidenz als weitere Therapieoption genannt. G-CSF ist für dieses Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Es lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von G-CSF nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. G-CSF wird daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für den Wirkstoff Imatinib, der für Erwachsene mit myelodysplastischen/myeloproliferativen Erkrankungen (MDS/MPD) in Verbindung mit Genumlagerungen des PDGF-Rezeptors (platelet-derived growth factor) zugelassen ist, sind in den vorliegenden Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der DGHO keine Therapieempfehlungen enthalten. Azacitidin ist nur für Erwachsene mit intermediärem Risiko 2 und hohem Risiko nach International Prognostic Scoring System (IPSS) zugelassen und stellt somit keine geeignete Therapieoption für die vorliegende Patientenpopulation dar. Daher werden die Wirkstoffe Imatinib und Azacitidin nicht als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie erachtet.

Hinweise zur Umsetzung der patientenindividuellen Therapie:

Bezüglich der Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z.B. aufgrund von

eintretender Symptomatik o.Ä.). Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen.

Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Luspatercept wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind; sowie Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

- a1) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- a2) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Luspatercept legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der pivotalen Studie COMMANDS vor. Hierbei handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III- Studie.

In die der Nutzenbewertung zugrunde gelegten Studie COMMANDS wurden Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß IPSS-R (International Prognostic Scoring System - revised) und Serum-Erythropoetin-Spiegel (sEPO) < 500 U/L, die therapienaiv gegenüber erythropoetinbasierten Therapien waren, eingeschlossen. Die Transfusionsabhängigkeit war definiert als ein Bedarf von 2 bis 6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen, bestätigt über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen unmittelbar vor Randomisierung. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit MDS del(5q) (Deletion des q-Arms von Chromosom 5).

Es wurden 363 Patientinnen und Patienten in einer 1:1 Randomisierung stratifiziert nach der Anzahl der Transfusionen zu Baseline (≥ 4 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen vs. < 4 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen), dem Ringsideroblasten-Status sowie dem sEPO-Spiegel (≤ 200 U/L vs. > 200 U/L) zu Studienbeginn, eingeschlossen.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Anhang des Dossiers Auswertungen zur Teilpopulation mit sEPO < 200 U/L dar, welche für die vorliegende Nutzenbewertung als relevante Teilpopulation herangezogen wird mit 145 Patientinnen und Patienten im Luspatercept-Arm und 144 Patientinnen und Patienten im Epoetin alfa-Arm (siehe Ausführungen unten zur *Relevanten Teilpopulation*).

Die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation wiesen ein mittleres Alter von 74 Jahren auf. Patientinnen und Patienten, die den Endpunkt Transfusionsfreiheit erreichten, erhielten zu Baseline im Median zwei Erythrozytentransfusionen innerhalb der letzten acht Wochen. In beiden Studienarmen waren Erythrozytentransfusionen nach ärztlichem Ermessen bei niedrigem Hämoglobin-(Hb-)Wert, anämiebedingten Symptomen oder Begleiterkrankungen erlaubt. In Kombination mit der Gabe von Erythrozytenkonzentraten konnte eine Chelattherapie nach ärztlichem Ermessen entsprechend der Zulassung eingesetzt werden.

Die Studie COMMANDS unterteilt sich in eine Screeningphase, Behandlungsphase (Primär- und Weiterbehandlungsphase) und Langzeit-Follow-up-Phase. Die primäre Behandlungsphase dauerte 24 Wochen, die Weiterbehandlungsphase begann ab Woche 25, sofern ein klinischer Nutzen (Reduktion der Transfusionslast) und fehlende Krankheitsprogression vorlagen. War kein klinischer Nutzen nach Woche 24 feststellbar oder lag eine Progression der MDS vor oder kam es zum Behandlungsabbruch in der Weiterbehandlungsphase, wurde die Gabe der Studienmedikation beendet und die Patientinnen und Patienten gingen in die Langzeitnachbeobachtung über. Die Langzeitnachbeobachtung erfolgte für bis zu 3 Jahre nach letzter Gabe der Studienmedikation oder 5 Jahre nach der ersten Dosis der Studienmedikation (je nachdem, was zuletzt eintrat). Ein Wechsel von Epoetin alfa auf Luspatercept war während der Behandlungsphase nicht erlaubt.

Die Transfusionsfreiheit von 12 Wochen (Woche 1 bis 24) mit einem gleichzeitigen mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dL im Vergleich zu Studienbeginn war der primäre Endpunkt der Studie COMMANDS. Daneben wurden u.a. das Gesamtüberleben und Endpunkte der Kategorien Morbidität (Symptomatik, weitere Endpunkte zur Transfusionsfreiheit), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Die Studie COMMANDS wurde im Januar 2019 gestartet, läuft aktuell noch und wird in insgesamt 144 Studienzentren in Europa, Asien, Australien und Nordamerika durchgeführt. Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen zum primären Datenschnitt vom 31.03.2023 und zur Follow-up-Analyse vom 22.09.2023 (vierter Datenschnitt) vorgelegt.

Für die Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wurde der primäre Datenschnitt nach der primären Behandlungsphase (Woche 1 – 24) für die relevante Teilpopulation zur Nutzenbewertung herangezogen. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Transfusionsfreiheit von 24 Wochen wurde der vierte Datenschnitt für die relevante Teilpopulation zur Nutzenbewertung herangezogen.

Relevante Teilpopulation:

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen Gesamtpopulation der Studie COMMANDS vor, welche zu Studienbeginn sEPO < 500 U/L aufwies. Darüber hinaus demonstriert der pharmazeutische Unternehmer in der Gesamtpopulation eine Effektmodifikation nach Ringsideroblasten-Status für den Endpunkt Transfusionsfreiheit von 24 Wochen. Im Anhang des Dossiers stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse für die Teilpopulation mit sEPO-Spiegel < 200 U/L dar.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Teilpopulation mit sEPO-Spiegel < 200 U/L als relevant erachtet, da Epoetin alfa bis zu sEPO < 200 U/L zugelassen ist und eine einhellige Empfehlung für den zulassungsüberschreitenden Gebrauch aus der vorliegenden Evidenz nicht hervorgeht (siehe Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie). In der relevanten Teilpopulation ergibt sich keine signifikante Effektmodifikation nach Ringsideroblasten-Status, somit erfolgt keine weitere Unterteilung der Patientenpopulation.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Endpunktübergreifende Betrachtung

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde die relevante Teilpopulation mit sEPO < 200 U/L herangezogen. Da in der vorgelegten Studie ausschließlich ESA-therapienaive Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren, beziehen sich die folgenden Ausführungen auf die Patientengruppe:

a1) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zur Zensurierung der Patientin oder des Patienten.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Transfusionsfreiheit

Der Endpunkt Transfusionsfreiheit ist definiert als Zeitraum ohne Erythrozytenkonzentrat (EK-)Transfusionen über eine bestimmte Dauer im Studienverlauf. Die Transfusionsfreiheit von 12 Wochen stellt den primären Endpunkt der Studie COMMANDS dar, bei einem mittleren Anstieg des Hb-Werts um $\geq 1,5$ g/dL. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen zu verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit, einschließlich der Transfusionsfreiheit bis zum Ende der primären Behandlungsphase (bis Woche 24), vorgelegt.

Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen häufige und lebenslange EK-Transfusionen. Die erforderlichen Transfusionen können trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.

Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet ein vorrangiges Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von Anämie-bedingten Symptomen bei gleichzeitiger Freiheit von EK-Transfusionen erreicht wird.

Hinsichtlich der Auswertungen zu den verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit wird eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen als maßgeblicher Zeitraum herangezogen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsfreiheit von 24 Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.

Es ist keine valide Interpretation von Auswertungszeiträumen, die über die primäre Behandlungsphase (Woche 1 – 24) hinausgehen, möglich, da sich die Behandlungs- und Beobachtungsdauern unterscheiden.

Bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Transfusionsfreiheit von 24 Wochen liegt zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Luspatercept im Vergleich zu Epoetin alfa vor. Eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen wurde im Interventionsarm bei 79 Personen (54,5 %) und im Kontrollarm bei 55

Personen (38,2 %) beobachtet (Relatives Risiko = 1,41; 95 % Konfidenzintervall = [1,10; 1,80]; p-Wert = 0,007; absolute Differenz = +16,3 %).

Insgesamt lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit von 24 Wochen hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept feststellen.

EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen

Die Krankheitssymptomatik wurde mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden stetige Analysen mittels gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) für die Änderung der Mittelwerte im Studienverlauf für die primäre Behandlungsphase (Woche 1-24) vorgelegt.

Für die Symptomatik liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit den Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus (Gesamteinschätzung) des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden stetige Analysen mittels gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) für die Änderung der Mittelwerte im Studienverlauf für die primäre Behandlungsphase (Woche 1-24) vorgelegt.

Für die einzelnen Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

FACT-An

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte darüber hinaus mit dem Fragebogen FACT-An (Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia), der spezifisch für Krebspatientinnen und -patienten mit Anämie und Fatigue ist.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden stetige Analysen mittels gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) für die Änderung der Mittelwerte im Studienverlauf für die primäre Behandlungsphase (Woche 1-24) vorgelegt.

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei 90,3 % der Studienteilnehmenden im Luspatercept-Arm und 81,8 % im Epoetin alfa-Arm traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE, thromboembolische Ereignisse (schwere UEs)

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE und thromboembolische Ereignisse (schwere UEs) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Augenerkrankungen (SOC, UEs)

Für das spezifische UE der Systemorganklasse (SOC) Augenerkrankungen ergab sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Luspatercept.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Luspatercept im Vergleich zu Epoetin alfa weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept zur Behandlung von Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind, liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie COMMANDS zum Vergleich von Luspatercept gegenüber Epoetin alfa vor.

Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit vor. Für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet stellt eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen ein vorrangiges Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von Anämie-bedingten Symptomen bei gleichzeitiger Freiheit von Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen erreicht wird. Für die vorliegende Bewertung wird eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen als maßgeblicher Zeitraum angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ausgehen zu können.

Hinsichtlich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Transfusionsfreiheit von 24 Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Luspatercept im Vergleich zu Epoetin alfa.

In den Endpunkten zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30) zeigt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Luspatercept.

In den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und FACT-An) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei den Nebenwirkungen lässt sich für Luspatercept im Vergleich zu Epoetin alfa in der Gesamtschau weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen.

Im Detail zeigt sich ein Nachteil in den UEs der Systemorganklasse „Augenerkrankungen“.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten wird aufgrund des Vorteils im Endpunkt Transfusionsfreiheit ein geringer Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber Epoetin alfa festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie COMMANDS.

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für das Gesamtüberleben, für SUEs, schwere UEs und für thromboembolische Ereignisse (schwere UEs) als niedrig und für die anderen Endpunkte als hoch eingestuft. In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie bei einigen Endpunkten der Nebenwirkungen führt die fehlende Verblindung zu einem hohen Verzerrungspotential. Für den Endpunkt Transfusionsfreiheit von 24 Wochen wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft, aufgrund der fehlenden Verblindung und der subjektiven Entscheidung zum Abbruch (subjektive Entscheidung, eine Transfusion durchzuführen).

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

a2) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Die Studie COMMANDS ist für eine Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet, da in dieser Studie ausschließlich ESA-therapienaive Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren. Somit ist ein Zusatznutzen für Erwachsene, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes des Arzneimittels Reblozyl mit dem Wirkstoff Luspatercept. Reblozyl wurde als Orphan Drug zugelassen. Aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V für Luspatercept erfolgt entsprechend eine reguläre Bewertung für das neue Anwendungsgebiet. Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die beiden Patientengruppen a1) und a2) des Beschlusses und nicht auf das gesamte Anwendungsgebiet gemäß Zulassung, da bereits eine Bewertung vorliegt für eine von der Zulassung umfassten Patientengruppe (Beschluss vom 2. November 2023).

Aufgrund dessen, dass für eine relevante Teilpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Daten vorlagen, wird die Bewertung getrennt für zwei Patientengruppen vorgenommen, entsprechend der Vorbehandlung mit erythropoesestimulierenden Faktoren (ESA) bzw. der Eignung der Patientinnen und Patienten für ESA:

- a1) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind
- a2) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl mehrerer Therapieoptionen, darunter Erythropoetin alfa (nur bei Patientinnen und Patienten mit einem Erythropoetin-Serumspiegel von < 200 U/L), unter Berücksichtigung des Erythropoetin-Serumspiegels, der Zytogenetik und der Vortherapie.

Zu Patientengruppe a1)

Für die Nutzenbewertung liegen Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie COMMANDS vor, in der Luspatercept mit Epoetin alfa verglichen wurde. Entsprechend der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden für die Nutzenbewertung Auswertungen zur relevanten Teilpopulation mit sEPO < 200 U/L herangezogen.

Im Gesamtüberleben zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 weder Vorteil noch Nachteil von Luspatercept.

Für die der Bewertung zugrunde gelegten Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit von 24 Wochen lässt sich hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ein Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept feststellen.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und dem FACT-An, liegen keine Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassend wird für Luspatercept ein geringer Zusatznutzen festgestellt. In der Aussagesicherheit ergeben sich durch die fehlende Verblindung der Studie Unsicherheiten, weshalb ein Anhaltspunkt resultiert.

Insgesamt ergibt sich für Luspatercept ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Zu Patientengruppe a2)

Da für Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, keine Daten vorgelegt wurden, ist ein Zusatznutzen für Patientengruppe a2) nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Für seine Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten zieht der pharmazeutische Unternehmer Anteilswerte von Erwachsenen mit < 5 % Blasten im Knochenmark und Erwachsenen ohne unklassifizierbarer MDS (MDS-U) und ohne MDS mit isolierter Deletion am Chromosom 5q (MDS del(5q)) heran, da diese Personen von der Studie COMMANDS ausgeschlossen waren. Dieses Vorgehen wird vom G-BA als nicht sachgerecht erachtet, da diese Personen vom Anwendungsgebiet gemäß der Zulassung umfasst sind.

In der Herleitung für den vorliegenden Beschluss werden daher Patientinnen und Patienten mit $\geq 5\%$ Blasten im Knochenmark, MDS-U und MDS del(5q) in die Anzahl der Patientenpopulation mit einbezogen.

Es werden folgende Anteilswerte für eine bestmögliche Schätzung der Zielpopulation angenommen:

- 5-Jahres-Prävalenz in 2018: 14 030 – 20 014
- Anteilswert von Erwachsenen: 100 %

- Anteilswert von Personen mit Niedrigrisiko-MDS (sehr niedriges, niedriges oder intermediäres Risiko gemäß IPSS-R): 56,4 %
- Anteilswert von Personen mit Ringsideroblasten 23,2 %
- Anteilswert von Personen ohne Ringsideroblasten 76,8 %
- Anteilswert von Personen mit Ringsideroblasten und transfusionsabhängiger Anämie: 88,0 %, davon ESA-naiv bzw. dafür geeignet: 58,9 %
- Anteilswert von Personen ohne Ringsideroblasten und transfusionsabhängiger Anämie: 77,3 %, davon ESA-naiv bzw. dafür geeignet: 76,2 %
- Anteilswert von Personen ohne Ringsideroblasten und transfusionsabhängiger Anämie: 77,3 %, davon ESA-vorbehandelt mit unzureichendem Ansprechen bzw. nicht dafür geeignet: 23,8 %
- Anteil an GKV-versicherten Personen: 87,8 %

Daraus ergeben sich etwa 3 980 bis 5 680 Personen für die Teilpopulation a1) und etwa 980 bis 1 400 Personen für die Teilpopulation a2).

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund folgender Aspekte mit Unsicherheiten behaftet:

- Die der Ermittlung der Prävalenz blieben Personen unberücksichtigt, die vor 2013 erkrankt ist und in 2018 noch lebten.
- Beim herangezogenen deutschen MDS-Register lagen für weniger als die Hälfte der Erwachsenen mit MDS Angaben zur Risikostratifizierung nach IPSS-R vor. Zudem führt die Übertragung der Risikoverteilung für das Niedrigrisiko-MDS von Prävalenz auf Inzidenz zu Unsicherheiten, da ein niedriges Risiko gemäß IPSS-R mit einer günstigeren Prognose für das Überleben einhergeht. Somit könnte sich bei einer Bezugnahme auf die Inzidenz ein abweichender Anteil von Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risiko gemäß IPSS-R ergeben als bei einer Bezugnahme auf die Prävalenz.
- Bei der Ermittlung der Obergrenze basierend auf einer Versorgungsstrukturdatenanalyse ist unklar, ob Patientinnen und Patienten mehrfach erfasst wurden.
- Die 5-Jahres-Prävalenz wurde für das Jahr 2018 hergeleitet. Es erfolgte keine Extrapolation für das Jahr 2024. Der pharmazeutische Unternehmer argumentierte in seiner schriftlichen Stellungnahme, dass die Übertragung der Inzidenz-Steigerungsrate von myeloischen Leukämien auf das MDS bereits zu einer Unsicherheit führt und daher auf eine Extrapolation auf 2024 verzichtet wurde. Dieser Argumentation wird gefolgt, daher wird vorliegend auf die Extrapolation auf das Jahr 2024 verzichtet.

2.3 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: 12. Juni 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/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.

Patientinnen und Patienten mit einer isolierten Deletion am Chromosom 5q (MDS del(5q)) waren in der Studie COMMANDS ausgeschlossen. Luspatercept wurde demnach in dieser Patientengruppe nicht untersucht.

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 abubrechen, wenn Patientinnen und Patienten nach neun Wochen Behandlung (drei Dosen) mit der höchsten Dosis keine Reduktion der Transfusionslast, einschließlich keines Anstiegs des Hämoglobin-Ausgangswerts verzeichnen, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen) oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2024).

Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten, sowie die damit verbundene Chelattherapie bedarfsgerecht angewendet. Somit sind der Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr, die Behandlungsdauer/ Behandlungen (Tage) und die Behandlungstage/ Patientin bzw. Patienten patientenindividuell unterschiedlich.

Aus der Substanzklasse der erythropoesestimulierenden Wirkstoffe (ESA) stehen zur Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) folgende Wirkstoffe zur Wahl: Epoetin alfa und Epoetin zeta. Die erythropoesestimulierenden Wirkstoffe sind in der Festbetragsgruppe „Antianämika, andere, Gruppe 1“ in Stufe 2 zusammengefasst. Gemäß Beschluss des G-BA zur Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) – Erstfassung vom 19. November 2021 werden Arzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin zeta als im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel zu dem Original-/Referenzarzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin alfa ausgewiesen.

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine ESA-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind; sowie Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Luspatercept	kontinuierlich, alle 21 Tage	17,4	1	17,4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Erythropoesestimulierende Faktoren⁵</i>				
Erythropoetin alfa	kontinuierlich, 1 x in 7 Tagen	52,1	1	52,1
<i>Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie</i>				
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	patientenindividuell unterschiedlich			
Deferasirox	patientenindividuell unterschiedlich			
Deferoxamin	patientenindividuell unterschiedlich			
<i>Lenalidomid</i>				
Lenalidomid	Tag 1 bis 21: 28 -Tage Zyklus	13,0	21	273,0

Verbrauch:

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“⁶ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg).

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere verfügbare Dosis, die

⁵ Als Vertreter wird Erythropoetin alfa dargestellt

⁶ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, aufgerundet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Luspatercept	0,8 mg/kg KG = 62,2 mg – 1,75 mg/kg KG = 136 mg	62,2 mg – 136 mg	1 x 75 mg – 2 x 75 mg	17,4	17,4 x 75 mg – 34,8 x 75 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Erythropoesestimulierende Faktoren</i>					
Erythropoetin alfa	450 I.E./kg KG = 34 395 I.E. – 80 000 I.E.	34 395 I.E. – 80 000 I.E.	1 x 40 000 I.E. – 2 x 40 000 I.E.	52,1	52,1 x 40 000 I.E. – 104,2 x 40 000 I.E.
<i>Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie</i>					
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	patientenindividuell unterschiedlich				
Deferasirox	7 mg/kg KG = 543,9 mg - 28 mg/kg KG = 2175,6 mg	543 mg – 2 175 mg	3 x 180 mg – 2 x 900 mg + 1 x 360 mg	patientenindividuell unterschiedlich	
Deferoxamin	20 mg/kg KG = 1 554 mg – 60 mg/kg KG = 4 662 mg	1 554 mg – 4 662 mg	3 x 500 mg – 2 x 2 g + 1 x 500 mg	patientenindividuell unterschiedlich	
<i>Lenalidomid</i>					
Lenalidomid	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	273,0	273,0 x 10 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Luspatercept 75 mg	1 PIJ	2 865,76 €	2,00 €	160,37 €	2 703,39 €
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Erythropoesestimulierende Faktoren</i>					
Epoetin alfa 40000 I.E. ⁷	6 FER	1 962,14 €	2,00 €	155,38 €	1 804,76 €
<i>Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie</i>					
bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK)	Nicht bezifferbar				
Deferasirox 180 mg	90 FTA	47,97 €	2,00 €	1,74 €	44,23 €
Deferasirox 360 mg	90 FTA	123,83 €	2,00 €	5,34 €	116,49 €
Deferasirox 900 mg	30 FTA	450,03 €	2,00 €	20,82 €	427,21 €
Deferoxamin 500 mg	10 PII	155,71 €	2,00 €	6,85 €	146,86 €
Deferoxamin 2 g	10 PII	588,86 €	2,00 €	27,41 €	559,45 €
<i>Lenalidomid</i>					
Lenalidomid 10 mg ⁷	63 HKP	117,32 €	2,00 €	8,38 €	106,94 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; PII = Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2024

⁷ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

Für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen inklusive Deferoxamin ist gemäß Anlage 3 Teil 7 Ziffer 6 pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 54 € abrechnungsfähig. Gemäß Anlage 3 Teil 7b ist für Reblozyl-haltige Lösungen abweichend von Anlage 3 Teil 7 Ziffer 7 für die Herstellung pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81 € abrechnungsfähig.

2.5 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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall,

dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach

§ 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind; sowie Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

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

Referenzen:

Fachinformation zu Luspatercept (Reblozyl); Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand: März 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Januar 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 29. April 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Luspatercept beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. April 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Luspatercept beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 9. September 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Oktober 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. September 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. September 2024 30. September 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	17. Oktober 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL
--------	------------------	--

Berlin, den 17. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken