

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 21. Januar 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Luspatercept (Reblozyl) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	8
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	9
2.4	Therapiekosten	10
3.	Bürokratiekosten	12
4.	Verfahrensablauf	12

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Luspatercept ist der 1. August 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 28. Juli 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Luspatercept zur Behandlung einer β -Thalassämie 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.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. November 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-15) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Luspatercept 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Luspatercept (Reblozyl) gemäß Fachinformation

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

Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Januar 2021):

Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Luspatercept wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Begründung:

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Luspatercept legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der noch laufenden, pivotalen Phase-III-Studie BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) vor. Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie, die in 15 Länder und 65 Studienzentren durchgeführt wurde.

In die der Nutzenbewertung zugrunde gelegten Studie BELIEVE wurden erwachsene Patienten mit β -Thalassämie oder Hämoglobin E / β -Thalassämie eingeschlossen, die regelmäßige Transfusionen erhalten (definiert als 6-20 Erythrozytenkonzentrat[EK]-Einheiten sowie keine transfusionsfreie Periode von ≥ 35 Tagen innerhalb der 24 Wochen vor Randomisierung).

Insgesamt wurden 336 Patienten in einer 2:1 Randomisierung einer Behandlung mit Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) (N = 224 Patienten) oder dem Kontrollarm mit Placebo + BSC (N = 112 Patienten) zugeordnet. Die BSC beinhaltet EK-Transfusionen, Eisenchelattherapien sowie Antibiotikatherapien, antivirale und antimykotische Therapien und / oder Ernährungsunterstützungen nach Bedarf. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Nordamerika und Europa / Mittlerer Osten und Nordafrika / Asien-Pazifik).

Die Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein mittleres Alter von ca. 32 Jahren auf und erhielten im Median ca. 15 EK-Einheiten innerhalb der letzten 24 Wochen.

Die Studie BELIEVE beinhaltet eine 12-wöchige Screening-Phase, eine bereits abgeschlossene 48-wöchige Behandlungsphase sowie eine Langzeit-Behandlungsphase, in der Patienten nach Ermessen des Prüfarztes gemäß initialer Zuteilung weiter behandelt wurden. Die Langzeitbehandlungsphase endete nachdem alle Patienten die 48-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatten. Anschließend erfolgte die Entblindung der Studie. In der noch laufenden offenen Extensionsphase wurden Patienten aus beiden Studienarmen mit Luspatercept + BSC weiter behandelt. Zum Zeitpunkt der Entblindung wechselten 84,4 % der Patienten des ursprünglich zugeteilten Kontrollarms auf eine Behandlung mit Luspatercept + BSC.

Für die Studie liegen insgesamt drei Datenschnitte vor (11. Mai 2018, 7. Januar 2019, 1. Juli 2019). Bei dem ersten Datenschnitt vom 11. Mai 2018 handelt es sich um die a priori geplante primäre Analyse. Zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts waren 81,2 % Patienten des Interventionsarm und 78,0 % der Patienten des Kontrollarms unter Therapie. Es liegen jedoch keine Angaben zum Anteil der Patienten vor, die zum Zeitpunkt des Abschlusses der 48-wöchigen Behandlungsphase nach Ermessen des Prüfarztes die Behandlung abbrachen. Die späteren Datenschnitte wurden im Rahmen des Zulassungsprozesses von der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) nachgefordert. Basierend auf dem zweiten Datenschnitt vom 7. Januar 2019 legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Auswertungen zum Zeitpunkt der Entblindung auf Ebene der

teilnehmenden Zentren, die am 1. August 2018 stattfand, vor. Diese Auswertung wird für die vorliegende Bewertung aufgrund des längeren Beobachtungszeitpunktes herangezogen. Spätere Auswertungszeitpunkte basieren auf nicht-vergleichenden Daten und werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Primärer Endpunkt der Studie BELIEVE ist die Reduktion der Transfusionslast um $\geq 33\%$ EK-Einheiten mit mindestens zwei EK-Einheiten in Woche 13-24 im Vergleich zur Screeningphase. Weiterhin werden in der Studie u.a. Endpunkte der Kategorien Morbidität (Transfusionsfreiheit, Hospitalisierung, weitere Endpunkte zur Transfusionslast), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Auswertungen zu unstratifizierten relativen Risiken vor, d. h. ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsvariable Region. Diese Auswertungen werden aufgrund der durchgeführten Stratifizierung im Rahmen der randomisierten Studie als nicht adäquat angesehen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen zu stratifizierten relativen Risiken vorgelegt, die entsprechend für die vorliegende Bewertung herangezogen werden.

Mortalität

Todesfälle werden in der Studie BELIEVE als Sicherheitsereignisse erfasst. Zum Zeitpunkt des relevanten Datenschnitts trat in beiden Behandlungsarmen jeweils ein Todesfall auf.

Für das Gesamtüberleben liegt somit für die Nutzenbewertung kein relevanter Unterschied vor.

Morbidität

Transfusionslast

Die Transfusionslast ist in der Studie BELIEVE definiert als Anzahl transfundierter EK-Einheiten pro definiertem Zeitintervall. Die Gabe von EK-Transfusionen erfolgt in der Studie BELIEVE nach Ermessen des Prüfpersonals bei niedrigen Hb-Werten, mit Anämie assoziierten Symptomen oder Komorbiditäten. Für jede Person wurde individuell ein Prä-Transfusions-Grenzwert auf Basis der Transfusionslast 24 Wochen vor Randomisierung festgelegt. Die Reduktion der Transfusionslast um $\geq 33\%$ und mit einer Reduktion von mindestens zwei EK-Einheiten innerhalb des Zeitraumes von Woche 13 – 24 ist in der Studie BELIEVE der primäre Endpunkt.

Der transfusionsabhängigen β -Thalassämie liegt eine durch die deutlich reduzierte Produktion von funktionsfähigem β -Globin verursachten Anämie zugrunde, die häufige und lebenslange EK-Transfusionen erforderlich macht. Die erforderlichen Transfusionen können bei den Patienten trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.

Alleine die Reduktion der Transfusionshäufigkeit wird nicht *per se* als patientenrelevant erachtet, da sie keine Aussagen über eine langfristige Vermeidung von Transfusionen im Sinne einer Transfusionsunabhängigkeit erlaubt. Die Vorteile, die sich aus einer geringeren Anzahl von Transfusionen ergeben, sollten sich auch in den Endpunktekategorien Morbidität und der Lebensqualität widerspiegeln. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer keine Validierung der Transfusionslast als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Der Endpunkt Transfusionslast wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Transfusionsfreiheit

Der Endpunkt Transfusionsfreiheit ist definiert als Zeitraum ohne Erhalt von EK-Transfusionen über eine bestimmte Dauer innerhalb des Studienverlaufs. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen zu verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit zwischen Studienwoche 1 bis 48 vorgelegt.

Der transfusionsabhängigen β -Thalassämie liegt eine durch die deutlich reduzierte Produktion von funktionsfähigem β -Globin verursachten Anämie zugrunde, die häufige und lebenslange EK-Transfusionen erforderlich macht. Die erforderlichen Transfusionen können bei den Patienten trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.

Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet ein vorrangiges Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von Anämie-bedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf EK-Transfusionen erreicht wird.

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

Eine Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen wurde im Interventionsarm bei fünf Patienten und im Kontrollarm bei keinem Patienten beobachtet. Daten zur Transfusionsfreiheit über den gesamten Studienzeitraum liegen nicht vor.

Auf Basis der Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen lässt sich hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) kein statistisch belastbarer Unterschied feststellen.

Hospitalisierung

Der Endpunkt Hospitalisierung wird in der Studie BELIEVE als Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen jeglicher Ursache erhoben. Es liegen statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache zum Nachteil von Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC vor.

Da es sich um eine multizentrische Studie handelt, bleibt unklar, ob regionale Unterschiede bestehen, die zu einer Verzerrung hinsichtlich der Anzahl an Hospitalisierungen führen können. Dabei ist fraglich, ob diese Verzerrung vollständig durch eine stratifizierte Randomisierung nach geographischer Region und nicht auf Ebene der Studienzentren oder Länder ausgeglichen werden kann. Der pharmazeutische Unternehmer legt hierzu keine weiteren Informationen vor. Es bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Operationalisierung des Endpunktes, da Informationen, wann die Aufnahme in ein Krankenhaus als Hospitalisierung gewertet wurde (z. B. im Hinblick auf ambulante, teilstationäre Aufnahme), nicht vorliegen. Des Weiteren kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit Ereignisse des Endpunktes ebenfalls im Rahmen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfasst werden und somit doppelt berücksichtigt werden würden.

In der Gesamtschau zeigt sich für die Endpunktkategorie Morbidität hinsichtlich der Hospitalisierungen ein Nachteil von Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie BELIEVE anhand des krankheitsspezifischen Fragebogens TranQoL (Transfusion-dependent quality of life questionnaire) und des generischen Fragebogens SF-36 (Short Form-36 Health Survey) erhoben.

TranQoL

Der TranQoL ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität von Personen mit transfusionsabhängigen Thalassämien, bestehend aus fünf Domänen und insgesamt 36 Fragen. Der Gesamtscore des Fragebogens kann Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität widerspiegelt.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Auswertungen zu Responderanalysen vor, die aber aufgrund des Fehlens einer validierten MID für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden.

Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung vor, zu denen für die vorliegende Bewertung die präspezifizierten ANCOVA-Analysen herangezogen werden. Dazu liegen verwertbare Auswertungen mit ausreichend hohen Rücklaufquoten zu Woche 48 vor (78,6 % in beiden Behandlungsarmen). Insgesamt zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

SF-36

Bei dem SF-36-Fragebogen handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus acht Domänen und insgesamt 36 Fragen. In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36 Version 2 herangezogen. Ein höherer Wert spiegelt eine bessere Lebensqualität wider.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Auswertungen zur Verbesserung der beiden Summenskalen des SF-36 vor. Des Weiteren wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Auswertungen zur Verschlechterung vorgelegt. Die jeweils vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von ≥ 5 Punkten zur Verbesserung wie auch für die Verschlechterung werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Es zeigen sich weder für die Verbesserung noch für die Verschlechterung des PCS sowie des MCS statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau zeigen sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt lässt sich somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für Luspatercept + BSC gegenüber Placebo + BSC feststellen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

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

Hinsichtlich der SUE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen besteht jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

UE von besonderem Interesse und weitere relevante Sicherheitsereignisse

Bezüglich der UE von besonderem Interesse (Malignitäten und prä maligne Erkrankungen [SMQ]) sind zum Zeitpunkt des relevanten Datenschnitts im Interventionsarm zwei Ereignisse und im Kontrollarm kein Ereignis aufgetreten. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wurden keine vergleichenden Analysen durchgeführt.

Für die weiteren relevanten Sicherheitsereignisse liegt bei Knochenschmerzen (PT) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen sich für Luspatercept + BSC gegenüber Placebo + BSC Nachteile bei schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Therapieabbrüchen aufgrund

von unerwünschten Ereignissen, wodurch sich insgesamt ein relevanter Nachteil für Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist, liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie BELIEVE vor.

In der noch laufenden Studie wird Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) mit Placebo + BSC verglichen. Die BSC beinhaltet Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen, Eisenchelatherapien sowie Antibiotikatherapien, antivirale und antimykotische Therapien und / oder Ernährungsunterstützungen nach Bedarf.

Für das Gesamtüberleben kann weder ein Vorteil noch ein Nachteil durch eine Behandlung mit Luspatercept + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt werden.

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit vor. Für die Patienten im Anwendungsgebiet stellt eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) 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 (Transfusionsfreiheit) ausgehen zu können.

Auf Basis der Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen lässt sich hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) kein statistisch belastbarer Unterschied feststellen.

Weiterhin liegen für die Endpunktkategorie Morbidität Ergebnisse hinsichtlich der Hospitalisierung vor. Hier zeigt sich ein Nachteil von Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des TranQoL und des SF-36, lässt sich für Luspatercept + BSC weder ein Vorteil noch ein Nachteil gegenüber Placebo + BSC feststellen.

Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich ein relevanter Nachteil für Luspatercept + BSC gegenüber Placebo + BSC bei schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Luspatercept in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist, auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 S. 1, 2 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 4 AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der verblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie BELIEVE.

Die vorliegenden Ergebnisse aus der Studie BELIEVE lassen in der Gesamtbewertung eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht zu. Dabei ist die Aussagekraft der Ergebnisse für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt gering, weshalb die Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Reblozyl mit dem Wirkstoff Luspatercept. Reblozyl wurde als Orphan Drug zugelassen. Luspatercept ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie BELIEVE vor, in der Luspatercept + Best-Supportive Care (BSC) mit Placebo + BSC verglichen wurde.

Für das Gesamtüberleben kann weder ein Vorteil noch ein Nachteil durch eine Behandlung mit Luspatercept + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt werden.

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegt hinsichtlich von Hospitalisierungen ein Nachteil von Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC vor.

Auf Basis der Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen lässt sich hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) kein statistisch belastbarer Unterschied feststellen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt ein relevanter Nachteil für Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Luspatercept in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist, auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 S. 1, 2 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 4 AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der 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. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patienten auf Grundlage der vorgelegten Daten plausibel.

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: 3. Dezember 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Luspatercept soll durch in der Therapie von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Fachärzte erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers allen medizinischen Fachpersonen, die Luspatercept voraussichtlich anwenden werden, ein Informationspaket zur Verfügung zu stellen. Das Informationspaket enthält Informationen dazu, woher die aktuelle Fachinformation zu beziehen ist sowie eine Checkliste für medizinisches Fachpersonal, die vor Beginn jeder Behandlung, bei jeder Verabreichung und dann in regelmäßigen Abständen bei den Nachuntersuchungen einzusetzen ist. Weiterhin enthält das Informationspaket eine Patientenkarte, die das medizinische Fachpersonal Frauen im gebärfähigen Alter zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns aushändigen muss. Eine Behandlung mit Luspatercept darf nicht begonnen werden, wenn eine Frau schwanger ist. Luspatercept ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Patienten müssen während der Behandlung mit Luspatercept hochwirksame Verhütungsmittel anwenden. Wenn eine Patientin schwanger wird, ist Luspatercept abzusetzen.

Die Behandlung mit Luspatercept ist abzubrechen, wenn Patienten nach neun Wochen Behandlung (drei Dosen) mit der höchsten Dosis keine Reduktion der Transfusionslast verzeichnen, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen) oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2021).

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/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Luspatercept	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4

Verbrauch:

Der Wirkstoff Luspatercept wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg)².

² Statistisches Bundesamt (2018). Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online, Zugriff: 24.11.2020]

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.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Luspatercept	1 x 0,8 mg/kg = 61,6 mg – 1 x 1,25 mg/kg = 96,3 mg	61,6 mg – 96,3 mg	1 x 75 mg – (1 x 75 mg + 1 x 25 mg)	17,4	17,4 x 75 mg – 17,4 x (75 mg + 25 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 § 130a 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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Luspatercept 25 mg	1 PIJ	1.868,97 €	1,77 €	103,46 €	1.763,74 €
Luspatercept 75 mg	1 PIJ	5.492,14 €	1,77 €	310,38 €	5.179,99 €
Abkürzungen: PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2021

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 entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

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 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den 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.

Gemäß Anlage 3 Teil 7b ist für Luspatercept-haltige Lösungen abweichend von Anlage 3 Teil 7 Ziffer 6 für die Herstellung pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81 € abrechnungsfähig.

3. Bürokratiekosten

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

Am 28. Juli 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Luspatercept beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. November 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. November 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Dezember 2020 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 12. Januar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Januar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	1. Dezember 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Dezember 2020 5. Januar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Januar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken