

# 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:  $\beta$ -Thalassämie,  
nicht-transfusionsabhängige Anämie)

Vom 21. September 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>4</b>
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 .....	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	14
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>15</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>16</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>17</b>
<b>2.5</b>	<b>Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Luspatercept eingesetzt werden können .....</b>	<b>20</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>21</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>21</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

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

Luspatercept 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 der zuvor zugelassenen Anwendungsgebiete überstieg der Umsatz von Luspatercept mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen 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.

Am 27. Februar 2023 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 23. März 2023, 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 dem neuen Anwendungsgebiet (Behandlung von Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Luspatercept 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 Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Methoden<sup>1</sup> 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:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Luspatercept (Reblozyl) gemäß Fachinformation**

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.09.2023):**

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

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von  $\beta$ -Thalassämie

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

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

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 nichtmedikamentöse 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. Neben Luspatercept sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Deferasirox, Deferoxamin und diverse Erythrozytenkonzentrate zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie steht im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die allogene Stammzelltransplantation zur Verfügung. Es wird jedoch vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten für eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Luspatercept nicht infrage kommen. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher nicht in Betracht.
- zu 3. Im konkret vorliegenden Anwendungsgebiet der nicht-transfusionsabhängigen Anämie bei Patientinnen und Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie 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 Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es sind jedoch von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der AkdÄ keine schriftlichen Äußerungen eingegangen.

Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind.

Aus der vorliegend limitierten Evidenz für die Behandlung der nicht-transfusionsabhängigen Anämie bei Patientinnen und Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie geht hervor, dass für die Therapie je nach Behandlungsbedürftigkeit eine Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten eingesetzt wird. Die Entscheidung für eine Transfusionstherapie erfolgt insbesondere in Abhängigkeit der klinischen Symptomatik. Zudem werden zur Behandlung der Eisenüberladung Chelattherapien eingesetzt, in der Regel als Monotherapie.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird daher eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie, festgelegt.

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:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der abgeschlossenen, randomisierten, doppelblinden Phase III-Studie BEYOND zum Vergleich von Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) mit Placebo + BSC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer nicht-transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie vor.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie oder Hämoglobin E /  $\beta$ -Thalassämie eingeschlossen. Der mittlere Hämoglobin (Hb)-Wert musste über die letzten vier Wochen vor Randomisierung unter 10 g/dl liegen. Die Patientinnen und Patienten durften 24 Wochen vor Randomisierung maximal 5 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten sowie acht

Wochen vor Randomisierung keine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats erhalten haben und mussten einen ECOG-Status von 0 bis 1 aufweisen.

Insgesamt wurden 145 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (Luspatercept + BSC: N= 96; Placebo + BSC: N= 49). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Hb-Konzentration ( $\geq 8,5$  g/dl vs.  $< 8,5$  g/dl) und dem Nontransfusion Dependent Thalassemia-Patient Reported Outcomes (NTDT-PRO)-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche zu Baseline ( $< 3$  Punkte vs.  $\geq 3$  Punkte). In beiden Behandlungsarmen waren im Rahmen der BSC Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten nach ärztlichem Ermessen zur Behandlung niedriger Hb-Werte, Anämie-bedingter Symptome oder von Komorbiditäten erlaubt. Chelattherapien konnten bei Bedarf verabreicht werden. In beiden Studienarmen erhielten ca. 40 % der Patientinnen und Patienten eine Eisenchelatherapie.

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel ca. 40 Jahre alt und hatten einen mittleren Hb-Wert von ca. 8 g/dl. Etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten wies zu Studienbeginn keine oder nur eine geringe Symptomatik in Bezug auf Müdigkeit/Schwäche auf (NTDT-PRO-Wert für die Domäne Müdigkeit/Schwäche  $< 3$ ). Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer vorangegangenen Splenektomie war mit 35 % versus 53 % zwischen den Studienarmen unausgeglichen. Seitens der medizinischen Fachgesellschaft wurde im Rahmen der mündlichen Anhörung im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren darauf hingewiesen, dass der Anteil von Patientinnen und Patienten mit Splenektomie im aktuellen Versorgungskontext deutlich geringer ist.

Die Studie BEYOND beinhaltet eine 4-wöchige Screening-Phase, eine 48-wöchige doppel-verblindete Behandlungsphase, eine 24-monatige offene Behandlungsphase sowie eine Nachbeobachtungsphase. Die Studie wurde entblindet, nachdem die letzte eingeschlossene Patientin bzw. der letzte eingeschlossene Patient die 48-wöchige, doppel-verblindete Behandlungsphase beendet oder die Therapie vorzeitig abgebrochen hatte. Patientinnen und Patienten, die vor diesem Zeitpunkt die 48-wöchige Behandlungsphase beendet hatten, verblieben verblindet in der Studie und wurden weiter behandelt, sodass die Studienendpunkte bei dieser Patientengruppe auch nach Woche 48 weiter erhoben wurden. Nach der Entblindung der Studie konnten die Patientinnen und Patienten beider Studienarme im Rahmen der offenen Behandlungsphase Luspatercept erhalten.

Die Studie wurde zwischen 2018 und 2022 in 12 Studienzentren in Europa, Asien und Amerika durchgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse des präspezifizierten Datenschnitts vom 14.09.2020 für die Nutzenbewertung vor. Der Datenschnitt erfolgte zu dem Zeitpunkt als alle Patientinnen und Patienten die 48-wöchige doppelblinde Studienphase beendet hatten. Basierend auf diesem Datenschnitt legt der pharmazeutische Unternehmer in Abhängigkeit der jeweiligen Endpunktkategorie Auswertungen zu Woche 24, zu Woche 48 und/oder über den gesamten Beobachtungszeitraum bis zum Datenschnitt vor.

Der primäre Endpunkt der Studie BEYOND war die Erhöhung der Hämoglobin-Konzentration, operationalisiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Erhöhung der mittleren Hämoglobin-Konzentration im Vergleich zum Ausgangswert um  $\geq 1$  g/dl in Abwesenheit von Transfusionen über einen kontinuierlichen Zeitraum von 12 Wochen zwischen Woche 13 und Woche 24. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Für die Nutzenbewertung werden die vorgelegten Ergebnisse der Studie BEYOND basierend auf dem Datenschnitt vom 14.09.2020 herangezogen, wobei in Abhängigkeit des jeweiligen zu betrachteten Endpunktes die Auswertungen zu Woche 24, Woche 48 oder dem gesamten Beobachtungszeitraum bis zum Datenschnitt zugrunde gelegt werden.

### Mortalität

Todesfälle wurden in der Studie BEYOND im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfasst. In dem gesamten Beobachtungszeitraum bis zum Datenschnitt vom 14.09.2020 traten in beiden Studienarmen keine Todesfälle auf.

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

### Morbidität

#### *Gesamthospitalisierung*

Als Hospitalisierungen wurden in der Studie BEYOND alle dokumentierten stationären Krankenhausaufenthalte während der Studie unabhängig von ihrer Ursache gezählt.

Es zeigt sich bezogen auf die Gesamthospitalisierung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

#### *Symptomatik*

Die Erhebung der patientenberichteten Symptomatik erfolgte in der Studie BEYOND anhand des NTDT-PRO Fragebogens sowie der Patient Global Impression of Change (PGI-C) und der Patient Global Impression of Severity (PGI-S) Skala.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen zu Woche 24 und zu Woche 48 zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptomatik als auch Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung vor. Durch die Therapie der  $\beta$ -Thalassämie soll vornehmlich eine Verbesserung der Symptomatik erzielt werden, sodass für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur Verbesserung der Symptomatik herangezogen werden. Zudem weisen die Responderanalysen zu Woche 24 bzw. zu Woche 48 eine höhere Aussagekraft im Vergleich zu den Responderanalysen zur erstmaligen Verbesserung auf, da hierdurch eine über den jeweiligen Zeitraum andauernde Verbesserung der Symptomatik abgebildet werden kann. Es werden daher in Abhängigkeit der jeweiligen Rücklaufquoten der Fragebögen die Responderanalysen zu Woche 24 oder zu Woche 48 betrachtet.



Bezogen auf die Ergebnisse zur Verbesserung der Symptomatik ist zu berücksichtigen, dass einige der in die Studie BEYOND eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nur eine milde Symptomatik zu Baseline zeigten und somit kein oder nur ein geringes Verbesserungspotential in den entsprechenden Endpunkten hatten.

#### *NTDT-PRO*

Der NTDT-PRO ist ein für Patientinnen und Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie entwickelter validierter Fragebogen, mit dem die Anämie-bezogenen Symptome Müdigkeit/Schwäche und Kurzatmigkeit erhoben werden. Der Fragebogen umfasst 6 Items, die in den Domänen Müdigkeit/Schwäche (4 Items) und Kurzatmigkeit (2 Items) mit einer Skalenspannweite von jeweils 0 bis 10 zusammengefasst werden. Niedrigere Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte vor. Da die Rücklaufquoten zu Woche 48 deutlich unter 70 % waren, werden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte zu Woche 24 herangezogen.

Für den NTDT-PRO zeigt sich in den beiden Domänen zur Müdigkeit/Schwäche und zur Kurzatmigkeit ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Luspatercept.

#### *PGIS*

Der PGIS besteht aus einer einzigen Frage, bei der die Patientin bzw. der Patient auf einer 10-stufigen Skala die Schwere der  $\beta$ -Thalassämie bedingten Symptomatik bewertet. Niedrigere Werte bedeuten eine geringere Symptomatik. Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte vor. Da die Rücklaufquoten zu Woche 48 deutlich unter 70 % waren, werden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte zu Woche 24 herangezogen.

Für den PGIS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Luspatercept zwischen den Behandlungsarmen.

#### *PGIC*

Der PGIC besteht aus einer einzigen Frage, bei der die Patientin bzw. der Patient die gesamte Änderung ihrer/seiner  $\beta$ -Thalassämie bedingten Symptomatik seit Beginn der Studie bewertet. Der pharmazeutische Unternehmer legt eine Responderanalyse vor, bei der die Veränderung „viel besser“ und „sehr viel besser“ als relevante Verbesserung betrachtet wird. Für die Nutzenbewertung wird die Responderanalyse zu Woche 48 herangezogen.

Für den PGIC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Luspatercept zwischen den Behandlungsarmen.

### *Transfusionsvermeidung*

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertung zur Vermeidung von Transfusionen zu Woche 24 und Woche 48 vor. Im Rahmen der Studie BEYOND sollten Transfusionen auch bei Patientinnen und Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, bis Woche 48 dokumentiert werden.

Die Auswertung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier berücksichtigt nur Erythrozytentransfusionen, die bis 20 Tage nach Therapieabbruch durchgeführt wurden. Diese Auswertung wird als nicht geeignet bewertet, da somit Patientinnen und Patienten, die vor Woche 48 die Therapie abgebrochen haben, nicht berücksichtigt werden. Zudem wurden Patientinnen und Patienten, die innerhalb der 20 Tage nach Therapieabbruch keine Transfusion erhalten haben, nicht in die Analyse einbezogen und als „missing“ gewertet.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer eine Auswertung zu dem Endpunkt Transfusionsvermeidung nach, welche die vollständige Beobachtungsdauer auch nach Behandlungsabbruch einbezieht.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet der nicht-transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie sind die Patientinnen und Patienten nicht auf eine regelmäßige Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten angewiesen, sondern erhalten unregelmäßige bzw. gelegentliche Erythrozytentransfusionen, beispielsweise im Zusammenhang mit Infektionen, chirurgischen Eingriffen oder Anämie-bedingten Symptomen. Es besteht somit im Gegensatz zu Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie keine chronische Transfusionsbedürftigkeit. Stattdessen wechseln sich Zeitperioden mit höherem und niedrigerem Transfusionsbedarf ab. Vor dem Hintergrund einer vergleichsweise geringeren Transfusionslast im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Endpunkt (vollständige) Transfusionsvermeidung nicht per se als patientenrelevant angesehen.

Allerdings können auch Patientinnen und Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie aufgrund der gesteigerten intestinalen Eisenresorption im Krankheitsverlauf eine therapiepflichtige sekundäre Hämochromatose entwickeln sowie durch eine sich erschwerende Anämie häufiger auf Erythrozytentransfusionen angewiesen sein. Erforderliche Transfusionen können trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen. Gemäß den vorliegenden Patientencharakteristika haben 29 % bzw. 33 % der Patientinnen und Patienten der Studie BEYOND in den 24 Wochen vor Studienbeginn und ca. 40 % der Patientinnen und Patienten innerhalb der Studie eine Eisenchelatherapie erhalten.

Aus der Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaft im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht zwar hervor, dass eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin auch bei Patientinnen und Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie ein vorrangiges Therapieziel darstellen kann, unter anderem um relevante Folgekomplikationen durch eine entstehende Eisenüberladung zu verhindern,

Schlussfolgerungen hinsichtlich einer potentiellen Vermeidung längerfristiger transfusionsassoziierter Folgekomplikationen sind jedoch basierend auf den Daten der Studie BEYOND nicht möglich.

Gemäß der Einschlusskriterien der Studie BEYOND durften die Patientinnen und Patienten 24 Wochen vor Randomisierung maximal 5 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten und acht Wochen vor Randomisierung keine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats erhalten haben. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ist ersichtlich, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen in den 24 Wochen vor Studienbeginn keine Transfusionen benötigten (ca. 86 %). Niemand erhielt in den 24 Wochen vor Studieneinschluss mehr als 4 Transfusionen.

Auf Basis der geringen Anzahl von notwendigen Transfusionen zu Baseline im Rahmen der Studie BEYOND wird das vorliegende Ausmaß des gezeigten Effektes nur als eine geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens eingestuft. Die Ergebnisse der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertung werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Fazit zur Morbidität*

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen insgesamt statistisch signifikante Unterschiede in der patientenberichteten Symptomatik (NTDT-PRO, PGIS, PGIC) zugunsten von Luspatercept vor.

#### Lebensqualität

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in der Studie BEYOND anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue und des Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2).

Entsprechend der obigen Ausführungen zur Symptomatik soll durch die Therapie der  $\beta$ -Thalassämie vornehmlich auch eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erzielt werden, sodass für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur Verbesserung betrachtet werden.

Zudem werden für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Berücksichtigung der obigen Ausführungen zur Aussagekraft der jeweiligen im Dossier vorliegenden Responderanalysen aufgrund ausreichend hoher Rücklaufquoten die Responderanalysen zu Woche 48 herangezogen.

#### *FACIT-F*

Der FACIT-F besteht aus 13 Items, die die Intensität der Fatigue sowie die Schwäche und Schwierigkeiten zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue innerhalb der letzten 7 Tage abfragen. Die Items werden auf einer numerischen 5-Punkte-Skala beantwortet, wobei höhere Werte eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anzeigen.

Für den FACIT-F liegen keine statistischen signifikanten Unterschiede sowohl im Gesamtscore als auch den einzelnen Subskalen zwischen den Studienarmen vor.

#### *SF-36v2*

Beim SF-36 handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus acht Domänen und insgesamt 36 Fragen. In der Bewertung wurde der körperliche Summenscore (PCS) sowie der psychische Summenscore (MCS) herangezogen. Ein höherer Wert spiegelt eine bessere Lebensqualität wider.

Für den SF-36v2 zeigen sich zwischen den Studienarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

#### *Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität*

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

#### Nebenwirkungen

Für die Nebenwirkungen liegen im Dossier Auswertungen basierend auf der gesamten Beobachtungsdauer bis zum Datenschnitt vor.

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE), gesamt*

Bei nahezu allen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für den Endpunkt schwerwiegende UE (SUE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Luspatercept zwischen den Studienarmen.

Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „vorhergehende Splenektomie“ vor. Bei Patientinnen und Patienten mit einer vorhergehenden Splenektomie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Luspatercept (HR = 0,08 [0,02;0,37]; < 0,001). Für Patientinnen und Patienten ohne vorhergehende Splenektomie liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (HR = 1,18 [0,25;5,62]; 0,832).

Diese Effektmodifikation zeigt sich nicht bei weiteren Endpunkten der Studie BEYOND. Gemäß den Ausführungen der medizinischen Fachgesellschaft im Rahmen der mündlichen Anhörung kann für die vorliegende Effektmodifikation keine klare medizinische Rationale abgeleitet werden. Insgesamt wird die Aussagekraft des Subgruppenergebnisses als nicht ausreichend erachtet, um darauf basierend in der Gesamtschau getrennte Aussagen zum Zusatznutzen von Luspatercept abzuleiten.

### *Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UE*

Für die Endpunkte schwere UE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

### *Spezifische UE – Knochenschmerzen*

Für den Endpunkt Knochenschmerzen (Preferred Term) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Luspatercept.

### *Fazit zu den Nebenwirkungen*

In der Gesamtschau zeigt sich ein Vorteil von Luspatercept beim Endpunkt SUE, getragen durch die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit vorhergehender Splenektomie. Im Detail liegt für das spezifische UE Knochenschmerzen ein Nachteil von Luspatercept vor.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept zur Behandlung Erwachsener mit Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist, liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen der abgeschlossenen, doppelblinden Phase III-Studie BEYOND vor. In der Studie wurde Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) gegenüber Placebo + BSC verglichen. Im Rahmen der BSC konnten bei Bedarf Erythrozytentransfusionen und eine Chelattherapie eingesetzt werden.

Für das Gesamtüberleben kann weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Luspatercept festgestellt werden.

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamthospitalisierung und der patientenberichteten Symptomatik erhoben mittels der Fragebögen NTDT-PRO, PGI-S und PGI-C vor.

Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Für die patientenberichtete Symptomatik zeigt sich in allen in der Studie eingesetzten Fragebögen ein statistisch signifikanter Vorteil für Luspatercept.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Fragebögen FACIT-F und SF-36v2 kann weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Luspatercept festgestellt werden.

Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede vorhanden. Für den Endpunkt schwerwiegende UE zeigt sich ein Vorteil von Luspatercept, getragen durch die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit vorhergehender

Splenektomie. Im Detail zeigt sich ein Nachteil von Luspatercept in dem spezifischen UE Knochenschmerzen.

In der Gesamtschau wird basierend auf den Vorteilen von Luspatercept in der Endpunktkategorie Morbidität in den Endpunkten zur patientenberichteten Symptomatik eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens festgestellt. Der G-BA kommt daher zu dem Ergebnis, dass für Luspatercept für die Behandlung Erwachsener mit Anämie aufgrund von nicht-transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie ein geringer Zusatznutzen gegenüber einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie vorliegt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der abgeschlossenen, doppelblinden Phase III-Studie BEYOND.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte zur patientenberichteten Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen Unsicherheiten aufgrund sinkender Rückläufe der jeweiligen Fragebögen in beiden Behandlungsarmen vor.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotential bei den Endpunkten zu Nebenwirkungen wird als niedrig eingeschätzt. Bezüglich des Endpunktes schwerwiegende UE ergeben sich Unsicherheiten aufgrund des relativ hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit vorhergehender Splenektomie, der für den aktuellen deutschen Versorgungskontext nicht repräsentativ ist, und für den zudem Imbalancen zwischen den Studienarmen der Studie BEYOND vorliegen.

In der Gesamtschau wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Luspatercept. Luspatercept wurde als Orphan-Drug zugelassen.

Luspatercept wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist. Das

hier bewertete Anwendungsgebiet bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie, bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die abgeschlossene, doppelblinde Phase III-Studie BEYOND vor, in der Luspatercept + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich keine statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Endpunktkategorie Morbidität lässt sich bezogen auf die Gesamthospitalisierung kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Bezüglich der patientenberichteten Symptomatik liegen Vorteile für Luspatercept vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Luspatercept.

Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede vorhanden. Für den Endpunkt schwerwiegende UE zeigt sich ein Vorteil von Luspatercept, getragen durch die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit vorhergehender Splenektomie. Im Detail zeigt sich ein Nachteil von Luspatercept in dem spezifischen UE Knochenschmerzen.

In der Gesamtschau wird basierend auf den Vorteilen in den Endpunkten zur patientenberichteten Symptomatik ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

## **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. Diese Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet.

Der pharmazeutische Unternehmer operationalisiert eine behandlungsbedürftige nicht-transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie über mindestens eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten im Zeitraum der Jahre 2015 bis 2019, jedoch nicht im Jahr 2020, oder über ein bis fünf Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten im Jahr 2020. Es bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die nicht im gesamten Betrachtungsjahr, sondern für einen Teil des Betrachtungsjahres nicht transfusionsabhängig waren und für diesen Zeitraum auch Teil der Zielpopulation sind. Weiterhin ist unsicher, ob bei einer einzigen Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten innerhalb mehrerer Jahre

weiterhin von einer Therapiebedürftigkeit in einem einzelnen Betrachtungsjahr ausgegangen werden kann.

Gemäß den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers ergeben sich zudem Unsicherheit unter anderem aufgrund möglicher Kodierfehler und der generell limitierten Datenlagen zu der vorliegenden Patientengruppe.

### **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: 26. April 2023):

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

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

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten inkl. Patientenausweis (nur für Frauen im gebärfähigen Alter) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält unter anderem eine Checkliste für medizinisches Fachpersonal, die vor Beginn jeder Behandlung, bei jeder Verabreichung und dann in regelmäßigen Abständen bei den Nachuntersuchungen einzusetzen ist. Der Patientenausweis ist Frauen im gebärfähigen Alter zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns auszuhändigen. Eine Behandlung mit Luspatercept darf nicht begonnen werden, wenn eine Frau schwanger ist. Luspatercept ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Patientinnen und Patienten müssen während der Behandlung mit Luspatercept hochwirksame Verhütungsmittel anwenden. Wenn eine Patientin schwanger wird, ist Luspatercept abzusetzen.

Die Behandlung mit Luspatercept ist abzubrechen, wenn Patientinnen und Patienten nach neun Wochen Behandlung (drei Dosen) mit der höchsten Dosis keinen Anstieg des Hb-Werts gegenüber dem Ausgangswert verzeichnen, ohne dass Transfusionen gegeben wurden, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen) oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.



## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2023).

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.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Luspatercept	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Patientenindividuell unterschiedlich			
Chelattherapie				
Deferasirox	Patientenindividuell unterschiedlich			
Deferoxamin	Patientenindividuell unterschiedlich			

### Verbrauch:

Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten, sowie die damit verbundene Chelattherapie bedarfsgerecht angewendet. Für die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten sind die Dosierung/ Anwendung, die Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage, der Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag, die Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr und der Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke somit patientenindividuell unterschiedlich. Für die Chelattherapie fallen die Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr und der Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke patientenindividuell unterschiedlich aus.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche

Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>2</sup>.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Luspatercept	1 x 0,6 mg/kg = 46,2 mg – 1x 1,25 mg/kg = 96,3 mg	46,2 mg – 96,3 mg	2 x 25mg – 1 x 75 mg + 1 x 25 mg	17,4	34,8 x 25 mg – 17,4 x 75 mg + 17,4 x 25 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bedarfsgerechte Transfusions- therapie mit Erythrozyten- konzentraten	Patientenindividuell unterschiedlich				
<b>Chelattherapie</b>					
Deferasirox	7 – 14 mg/kg/Tag	539 mg – 1 078 mg	3 x 180 mg – 6 x 180 mg	Patientenindividuell unterschiedlich	
Deferoxamin	20 – 60 mg/kg/Tag	1 540 mg – 4 620 mg	1 x 2 000 mg – 2 x 500 mg + 2 x 2 000 mg	Patientenindividuell unterschiedlich	

#### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Es sind keine Fertigarzneimittel für die bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in der Lauer-Taxe gelistet. Die Kosten der bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten sind somit nicht bezifferbar.

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheke nabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Luspatercept 25 mg	1 PIJ	1 358 €	2,00 €	127,82 €	1 228,18 €

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Luspatercept 75 mg	1 PIJ	3 974,34 €	2,00 €	383,46 €	3 588,88 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Nicht bezifferbar				
<b>Chelattherapie</b>					
Deferasirox 180 mg	90 FTA	49,88 €	2,00 €	1,83 €	46,05 €
Deferoxamin 500 mg	10 PLH	155,71 €	2,00 €	6,85 €	146,86 €
Deferoxamin 2000 mg	10 PLH	588,86 €	2,00 €	27,41 €	559,45 €
Abkürzungen: FTA: Filmtabletten; PIJ: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PLH: Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Tabax: 1. September 2023

#### 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, waren 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, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit 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.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

### **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. November 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 23. März 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Luspatercept beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. März 2023 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 29. Juni 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 7. August 2023 statt.

Mit Schreiben vom 8. August 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 1. September 2023 übermittelt.

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. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. November 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. August 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. August 2023 23. August 2023 06. September.2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. September 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken