

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

Vom 2. November 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Luspatercept (Reblozyl) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	12
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4	Therapiekosten	14
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	17
3.	Bürokratiekostenermittlung	21
4.	Verfahrensablauf	21

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

Luspatercept (Reblozyl) wurde am 1. August 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Reblozyl zur Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie bei myelodysplastischen Syndromen (MDS) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 21. Januar 2021 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Luspatercept im Anwendungsgebiet „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“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen

Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Mit Schreiben vom 1. Dezember 2022 wurde dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilt, dass für Luspatercept die 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Dezember 2021 bis November 2022 überschritten wurde. Mit Beschluss vom 2. Februar 2023 wurde das Verfahren bis zum 16. Oktober 2023 ausgesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 2. Februar 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 16. Oktober 2023 aufgefordert. Mit Beschluss vom 6. April 2023 wurde der maßgebliche Zeitpunkt für die Übermittlung des Dossiers auf den 15. Mai 2023 vorgezogen, um eine Diskussion zum neuen Anwendungsgebiet der nicht-transfusionsabhängigen β -Thalassämie (Beschluss des G-BA vom 21. September 2023) in engem zeitlichem Abstand zu ermöglichen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo am 11. Mai 2023 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 2023 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 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 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 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 im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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.

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.11.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Luspatercept:

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

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 zur Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) die Wirkstoffe Azacitidin, Deferasirox, Deferoxamin, Epoetin alfa, Epoetin zeta, Imatinib, Lenalidomid sowie Erythrozytenkonzentrate zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die allogene Stammzelltransplantation in Betracht. 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 vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V oder von nicht-medikamentösen Behandlungen 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 (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

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

Für die so definierte Behandlungssituation werden laut den vorliegenden Leitlinien verschiedene Behandlungsoptionen genannt. Hierzu zählen insbesondere Lenalidomid, hypomethylierende Substanzen (wie Azacitidin und Decitabin) und eine immunsupprimierende Therapie mit Antithymozyten-Globulin in Kombination mit

Ciclosporin A. Lenalidomid wird spezifisch für Patientinnen und Patienten mit einer singulären Deletion am Chromosom 5 empfohlen. Die Therapie mit Antithymozyten-Globulin in Kombination mit Ciclosporin A wird hingegen spezifisch für Patientinnen und Patienten mit hypozellulärem Knochenmark empfohlen. Neben diesen Einschränkungen weisen die genannten Therapieoptionen als häufige Nebenwirkung die Entstehung von weiteren hämatologischen Störungen (z.B. Thrombozytopenie oder Neutropenie) auf bzw. sind für die vorliegende Therapiesituation nicht zugelassen und werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen werden Erythrozytentransfusionen regelhaft zur Behandlung der Anämie eingesetzt. Insgesamt ist die Evidenz für die Gabe von Erythrozytenkonzentraten sehr limitiert und es lässt sich weder ein expliziter Schwellenwert (z.B. Hämoglobin (Hb)-Wert) für den Einsatz, noch eine empfohlene Frequenz ableiten.

Die Entscheidung für eine Erythrozytentransfusion wird nach Maßgabe des behandelnden Arztes anhand des klinischen Bildes der Patientin oder des Patienten getroffen. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit einer bedarfsgerechten Erythrozytentransfusionstherapie erfolgt in Kombination mit einer Chelattherapie zur Verhinderung einer Eisenüberladung des Organismus, welche gemäß der Zulassung eingesetzt wird.

Laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ist der Standard in der Behandlung von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet die Gabe von Luspatercept.

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V scheidet ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff selbst, konkret ein Vergleich identischer Therapien, hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus. Bei dem vorliegenden Dossierverfahren handelt es sich um den Wirkstoff Luspatercept, daher wird selbiges für die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen.

Insgesamt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Luspatercept legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der pivotalen Studie MEDALIST (ACE-536-MDS-001) vor. Hierbei

handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie.

In die der Nutzenbewertung zugrunde gelegten Studie MEDALIST wurden Patientinnen und Patienten mit Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß IPSS-R (International Prognostic Scoring System - revised), mit Ringsideroblasten und Transfusionsabhängigkeit, eingeschlossen.

Es wurden 229 Patientinnen und Patienten in einer 2:1 Randomisierung einer Behandlung mit Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) (153 Patientinnen und Patienten) oder dem Kontroll-Arm mit Placebo + BSC (76 Patientinnen und Patienten) zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Anzahl der Transfusionen zu Baseline (≥ 6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen vs. < 6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen) und dem IPSS-R-Risikoscore (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär) zu Baseline.

Die Patientinnen und Patienten wiesen ein mittleres Alter von 71 Jahren auf und erhielten zu Baseline im Median 6 Erythrozytentransfusionen innerhalb der letzten 8 Wochen.

In beiden Studienarmen waren Erythrozytentransfusionen nach ärztlichem Ermessen bei niedrigem 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 MEDALIST unterteilt sich in eine Screeningphase, Behandlungsphase (Primär- und Extensionsphase) und Follow-up-Phase. Die primäre Behandlungsphase dauerte bis zu 24 Wochen, die Extensionsphase der Behandlung begann ab Woche 25 und erstreckte sich bis zum Behandlungsabbruch. Die Langzeitnachbeobachtung erfolgte für bis zu 3 Jahre nach letzter Gabe der Studienmedikation. Im Anschluss an die primäre Behandlungsphase (Woche 25) erfolgte die Beurteilung des klinischen Nutzens der Behandlung mit Luspatercept durch das ärztliche Personal. War kein klinischer Nutzen feststellbar oder lag eine Progression der MDS vor, wurde die Gabe der Studienmedikation beendet und die Patientinnen und Patienten gingen in die Langzeitnachbeobachtung über. Lag ein klinischer Nutzen vor und war keine Progression der MDS feststellbar, traten die Patientinnen und Patienten in die Extensionsphase ein, in der die randomisierte Therapiezuweisung und Verblindung aufrechterhalten blieb.

Nach Überprüfung des klinischen Nutzens nach Studienwoche 24 brachen eine Vielzahl der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation ab. Dies erfolgte häufiger im Placebo- als im Luspaterceptarm. Ein Wechsel zwischen den Behandlungsarmen (Cross-over) war im Studienverlauf nicht erlaubt.

Die Transfusionsvermeidung (Transfusionsfreiheit) ≥ 8 Wochen (Woche 1 bis 24) war der primäre Endpunkt der Studie MEDALIST. Daneben wurden u.a. das Gesamtüberleben und Endpunkte der Kategorien Morbidität (Symptomatik, Hospitalisierung, weitere Endpunkte zur Transfusionsvermeidung), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Die Studie MEDALIST wurde im Zeitraum von Februar 2016 bis November 2020 in insgesamt 65 Studienzentren in Europa und Nordamerika durchgeführt.

Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen zum finalen Datenschnitt der Studie MEDALIST vom 26.11.2020 vorgelegt.

Für alle Endpunkte, deren Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt war (betrifft die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen), wurden aufgrund einer relevanten Anzahl an Behandlungsabbrüchen nach Studienwoche 24 in beiden Studienarmen Auswertungen bis einschließlich Woche 24 bzw. zu Woche 25 für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Endpunktkategorie Mortalität wird das Gesamtüberleben auf Basis einer Ereigniszeitanalyse zum finalen Datenschnitt herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Transfusionsvermeidung (Transfusionsfreiheit)

Der Endpunkt Transfusionsvermeidung ist definiert als Zeitraum ohne Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionen über eine bestimmte Dauer im Studienverlauf. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen zu verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsvermeidung, einschließlich der Transfusionsvermeidung bis zum Studienende, vorgelegt. Die Transfusionsvermeidung ≥ 8 Wochen stellt den primären Endpunkt der Studie MEDALIST dar.

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.

Die Gabe von EK-Transfusionen erfolgt in der Studie MEDALIST nach Ermessen des Prüfpersonals bei niedrigen Hb-Werten, mit Anämie assoziierten Symptomen oder Komorbiditäten.

Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen 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 gleichzeitiger Freiheit von EK-Transfusionen erreicht wird.

Hinsichtlich der Auswertungen zu den verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsvermeidung wäre grundsätzlich die Transfusionsvermeidung über den gesamten Studienzeitraum vorzuziehen. Aufgrund der relevanten Anzahl an Behandlungsabbrüchen nach Ende der primären Behandlungsphase (Woche 24) wird jedoch eine Transfusionsvermeidung von 24 Wochen als maßgeblicher Zeitraum herangezogen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsvermeidung ≥ 24 Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.

Bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen liegt zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC vor. Eine Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen wurde im Interventionsarm bei 20 Personen (13,1 %) und im Kontrollarm bei einer Person (1,3 %) beobachtet.

Dieser Vorteil spiegelt sich jedoch nicht in weiteren Endpunkten wider, die prinzipiell mit einer Transfusionsvermeidung assoziiert sein können. Insbesondere zeigt sich ein nachteiliger Effekt für die Subskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30.

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

Das Ausmaß dieses Unterschieds wird jedoch im vorliegenden Fall, unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten, als zu gering bewertet, als dass dieses Ergebnis in der Gesamtbewertung die Ableitung eines Zusatznutzens auf Endpunktebene begründen könnte.

Weitere im Zusammenhang mit der Vermeidung von Transfusionen stehende Endpunkte (z.B. Reduktion der Transfusionslast) werden im Beschluss nicht dargestellt, da diese nicht per se patientenrelevant sind und sich aus den Daten keine Informationen ergeben, die über die Daten zum Endpunkt Transfusionsvermeidung ≥ 24 Wochen hinausgehen.

Symptomatik

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

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden u.a. Responderanalysen auf der Grundlage einer Minimal Important Difference (MID) von 10 Punkten zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung bzw. einer Verschlechterung der Symptomatik für die primäre Behandlungsphase (Woche 1-24) vorgelegt.

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

In Hinblick auf die Verschlechterung der Symptomatik zeigen sich für die Endpunkte Fatigue und Schlaflosigkeit statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Verschlechterung der Fatigue liegt ein Nachteil von Luspatercept + BSC gegenüber Placebo + BSC vor. Demgegenüber kann für die Verschlechterung der Schlaflosigkeit ein Vorteil für die Behandlung von Luspatercept + BSC festgestellt werden.

Hospitalisierung

Der Endpunkt Hospitalisierung wurde definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Datenauswertung aufgrund jeglicher Ursache (Gesamthospitalisierung) hospitalisiert wurden.

Für die Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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. Der pharmazeutische Unternehmer legt hierzu keine weiteren Informationen vor. Eine stratifizierte Randomisierung auf Ebene der Studienzentren oder Länder war in der Studie MEDALIST nicht vorgesehen. 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 Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in der Kategorie Morbidität führt die Behandlung mit Luspatercept + BSC in Bezug auf die Verschlechterung der Symptomatik zu einem Vorteil in dem Endpunkt Schlaflosigkeit und einem Nachteil in dem Endpunkt Fatigue.

Lebensqualität

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

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden u.a. Responderanalysen auf der Grundlage einer MID von 10 Punkten zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die primäre Behandlungsphase (Woche 1 bis 24) vorgelegt.

Es zeigt sich für die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Demgegenüber liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Therapie mit Luspatercept in der Verschlechterung der körperlichen Funktion vor.

Dieser Nachteil spiegelt sich jedoch in keiner anderen Subskala des EORTC QLQ-C30 wider. In der Gesamtschau wird weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC in der Kategorie „Lebensqualität“ abgeleitet.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

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

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

Erkrankungen des Nervensystems (schwere UE)

In der Systemorganklasse Erkrankungen des Nervensystems sind bei acht Personen im Interventionsarm (5,2 %) gegenüber keiner Person im Kontrollarm Ereignisse aufgetreten. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC weder ein Vorteil noch ein Nachteil ableiten.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept zur Behandlung von Erwachsenen 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, liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie MEDALIST zum Vergleich von Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) gegenüber Placebo + BSC vor.

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

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für Luspatercept + BSC in Bezug auf die Verschlechterung der Symptomatik ein Vorteil in dem Endpunkt Schlaflosigkeit und ein Nachteil in dem Endpunkt Fatigue.

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zur Transfusionsvermeidung 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 Transfusionsvermeidung 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 Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für eine Behandlung mit Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Dieser Vorteil spiegelt sich jedoch nicht in weiteren Endpunkten wider, die prinzipiell mit einer Transfusionsvermeidung assoziiert sein können. Insbesondere zeigt sich ein nachteiliger Effekt für die Subskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30. Insgesamt lässt sich daher auf Basis dieser Ergebnisse zur Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept + BSC feststellen.

Das Ausmaß dieses Unterschieds wird im vorliegenden Fall, unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten, jedoch als zu gering bewertet, als dass dieses Ergebnis in der Gesamtbewertung die Ableitung eines Zusatznutzens auf Endpunktebene begründen könnte.

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

Im Detail zeigt sich ein Nachteil in den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“.

Luspatercept kann im vorliegenden Anwendungsgebiet für einzelne Patientinnen und Patienten eine relevante Therapieoption darstellen.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten ist ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Reblozyl mit dem Wirkstoff Luspatercept aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze. Reblozyl wurde als Orphan Drug zugelassen.

Luspatercept ist zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und 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, zugelassen.

Für die Nutzenbewertung liegen Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie MEDALIST vor, in der Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) mit Placebo + BSC verglichen wurde.

Im Gesamtüberleben zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegt für Luspatercept ein Vorteil in dem Endpunkt Schlaflosigkeit und ein Nachteil in dem Endpunkt Fatigue vor.

Für die der Bewertung zugrunde gelegten Ergebnisse zur Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen lässt sich hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ein Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept + BSC feststellen. Dieser Vorteil spiegelt sich jedoch nicht in weiteren Endpunkten wider, die prinzipiell mit einer Transfusionsvermeidung assoziiert sein können. Insbesondere zeigt sich ein nachteiliger Effekt auf die körperliche Funktion. Das Ausmaß dieses Unterschieds wird im vorliegenden Fall, unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten, jedoch als zu gering bewertet, als dass dieses Ergebnis in der Gesamtbewertung die Ableitung eines Zusatznutzens auf Endpunktebene begründen könnte.

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

Luspatercept kann im vorliegenden Anwendungsgebiet für einzelne Patientinnen und Patienten eine relevante Therapieoption darstellen.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten ist ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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.

Die Angaben sind mit Unsicherheit behaftet. Sie sind jedoch gegenüber der Angabe in der vorangegangenen Nutzenbewertung zu Luspatercept im gleichen Anwendungsgebiet aufgrund von Aktualisierungen und Korrekturen vorzuziehen.

Korrekturen betreffen insbesondere die Berechnung der 5-Jahres Prävalenz der MDS unter Berücksichtigung der Inzidenz von 4090 Patientinnen und Patienten mit MDS sowie einer korrekten Verknüpfung von Überlebenswahrscheinlichkeiten mit prognostizierten Inzidenzen für Patientinnen und Patienten mit sehr niedrigem Risiko.

Unabhängig davon bestehen die im vorherigen Verfahren festgestellten Unsicherheiten weiterhin.

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: 29. August 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Luspatercept soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen mit transfusionsabhängiger Anämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers allen medizinischen Fachpersonen, die Luspatercept voraussichtlich anwenden werden, ein Informationspaket zur Verfügung zu stellen. Das Informationspaket enthält Informationen dazu, woher die aktuelle Fachinformation zu beziehen ist sowie eine Checkliste für medizinisches Fachpersonal, die vor Beginn jeder Behandlung, bei jeder Verabreichung und dann in regelmäßigen Abständen bei den Nachuntersuchungen einzusetzen ist. Weiterhin enthält das Informationspaket eine Patientenkarte, die das medizinische Fachpersonal Frauen im gebärfähigen Alter zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns aushändigen muss. Eine Behandlung mit Luspatercept darf nicht begonnen werden, wenn eine Frau schwanger ist. Luspatercept ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Patientinnen müssen während der Behandlung mit Luspatercept hochwirksame Verhütungsmittel anwenden. Wenn eine Patientin schwanger wird, ist Luspatercept abzusetzen. Die Behandlung mit Luspatercept ist abzubrechen, wenn Patientinnen und Patienten nach neun Wochen Behandlung (drei Dosen) mit der höchsten Dosis keine Reduktion der Transfusionslast verzeichnen, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen) oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

2.4 Therapiekosten

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

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	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	patientenindividuell unterschiedlich			
Chelattherapie				
Deferasirox	patientenindividuell unterschiedlich			
Deferoxamin	patientenindividuell unterschiedlich			

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.

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 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 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 oder niedrigere verfügbare Dosis, die 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					
<u>Luspatercept</u>	1 x 0,8 mg/kg	61,6 mg	1 x 75 mg	17,4	17,4 x 75 mg
	– 1 x 1,75 mg/kg	– 134,8 mg	– 2 x 75 mg		– 34,8 x 75 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten		patientenindividuell unterschiedlich			
Chelattherapie					
Deferasirox	7 mg/kg	539 mg	3 x 180 mg	365,0	Patientenindividuell unterschiedlich
	– 28 mg/kg	– 2 156 mg	– 2 x 900 mg + 1 x 360 mg		
Deferoxamin	20 mg/kg	1540 mg	1 x 2,0 mg	365,0	Patientenindividuell unterschiedlich
	– 60 mg/kg	– 4620 mg	– 2 x 2,0 g + 2 x 0,5 g		

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.

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packung sgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Luspatercept, 75 mg	1 PIJ	3 974,34 €	2,00 €	383,46 €	3 588,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Nicht bezifferbar				
Chelattherapie					
Deferasirox 180 mg	90 FTA	49,88 €	2,00 €	1,83 €	46,05 €
Deferasirox 360 mg	90 FTA	130,16 €	2,00 €	5,64 €	122,52 €
Deferasirox 900 mg	30 FTA	450,03 €	2,00 €	20,82 €	427,21 €
Deferoxamin 2,0 g	10 PII	588,86 €	2,00 €	27,41 €	559,45 €
Deferoxamin 0,5 g	10 PII	155,71 €	2,00 €	6,85 €	146,86 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; PII = Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 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, 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, 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.

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.

Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare

Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.

Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.

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 Unternehmen. 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 Kenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGBV 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:

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

Kein in Kombinationstherapie 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: August 2023

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 7. März 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 11. Mai 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Luspatercept beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Mai 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 11. August 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 25. September 2023 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 24. Oktober 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. November 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. September 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. September 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Oktober 2023 18. Oktober 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. November 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 2. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken