

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

Vom 2. November 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 .....	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	13
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>14</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>14</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>15</b>
<b>2.5</b>	<b>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.....</b>	<b>20</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>24</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>24</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**

Luspatercept (Reblozyl) wurde am 1. August 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Reblozyl zur Behandlung von  $\beta$ -Thalassämie mit transfusionsabhängiger Anämie 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.

In seiner Sitzung am 21. Januar 2021 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Luspatercept im Anwendungsgebiet „Behandlung von Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist“ 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  $\beta$ -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 2022 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](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 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 7.0 vom 19.09.2023. 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 02.11.2023):**

Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist

#### **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, Deferipron und Deferoxamin, sowie diverse 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 Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
  - Betibeglogene autotemcel<sup>2</sup>: Beschluss vom 14. Mai 2020
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu

---

<sup>2</sup> Die Zulassung wurde vonseiten des pharmazeutischen Unternehmers zurückgezogen, Zynteglo ist seit dem 24. März 2022 nicht mehr in der EU zugelassen.

klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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

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

Laut vorliegender limitierter Evidenz werden bei der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie Erythrozytentransfusionen zur Behandlung der Anämie eingesetzt. Insgesamt ist die Evidenz für die Gabe von Erythrozytenkonzentraten limitiert und es lässt sich weder ein expliziter Schwellenwert (z.B. anhand des Hämoglobin (Hb)-Wertes) für den Einsatz noch eine empfohlene Frequenz auf der Grundlage der vorliegenden Evidenz ableiten.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz ist ferner festzustellen, dass die Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von  $\beta$ -Thalassämie regelhaft eine Chelattherapie erhalten, um eine bedrohliche Eisenüberladung des Organismus in Folge der Transfusionstherapie zu vermeiden. Die Chelattherapie wird vorzugsweise als Monotherapie eingesetzt.

Laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen, sofern eine allogene Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten nicht infrage kommt, zusätzlich zur Transfusionstherapie medikamentöse Optionen wie Luspatercept und Hydroxycarbamid eine Behandlungsoption dar.

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.

Für das Zytostatikum Hydroxycarbamid liegt für die Behandlung der  $\beta$ -Thalassämie keine Zulassung vor. Aus der vorliegenden Evidenz ist nicht abzuleiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Hydroxycarbamid nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Hydroxycarbamid wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Die von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften benannte Gentherapie Betibeglogene autotemcel (Zynteglo) ist seit dem 24. März 2022 nicht mehr in der EU zugelassen und kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

In der Gesamtschau wird eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie, 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:

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Luspatercept legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der abgeschlossenen, pivotalen Phase-III-Studie BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) vor. Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie, die in 15 Ländern und 65 Studienzentren (u.a. in Europa, Australien, Naher Osten, Nordamerika, Südostasien) durchgeführt wurde. Zentren aus Deutschland waren an der Studie nicht beteiligt. In die der Nutzenbewertung zugrunde gelegten Studie BELIEVE wurden Erwachsene mit  $\beta$ -Thalassämie oder Hämoglobin E /  $\beta$ -Thalassämie eingeschlossen, die regelmäßige Transfusionen erhalten (definiert als 6-20 Erythrozytenkonzentrat [EK]-Einheiten sowie keine transfusionsfreie Periode von > 35 Tagen innerhalb der 24 Wochen vor Randomisierung).

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

Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der fachinformationskonformen Gabe von Luspatercept in der Studie BELIEVE. Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit

Luspatercept abgebrochen werden, wenn nach 9 Wochen (3 Dosen) mit der höchsten Dosierung keine Reduktion der Transfusionslast zu verzeichnen ist. Ein entsprechendes Abbruchkriterium war in der Studie nicht definiert. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers lagen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten, die keine Reduktion der Transfusionslast nach 9 Wochen (3 Dosen) mit der höchsten Dosis von Luspatercept aufwiesen, weiterbehandelt wurden. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Angaben diesbezüglich nachgereicht. Die Interpretierbarkeit der vorliegenden Studienergebnisse ist daher mit Unsicherheiten verbunden.

Die Patientinnen und Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein mittleres Alter von ca. 32 Jahren auf und erhielten im Mittelwert ca. 15 EK-Einheiten innerhalb der letzten 24 Wochen. Die Studie BELIEVE beinhaltete eine 12-wöchige Screening-Phase, eine 48-wöchige Behandlungsphase sowie eine Langzeit-Behandlungsphase, in der Patientinnen und Patienten nach ärztlichem Ermessen gemäß initialer Zuteilung weiter behandelt wurden. Die Langzeitbehandlungsphase endete nachdem alle Patientinnen und Patienten die 48-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatten. Anschließend erfolgte die Entblindung der Studie. In der nachfolgenden offenen Extensionsphase wurden Erwachsene aus beiden Studienarmen mit Luspatercept + BSC weiter behandelt.

Primärer Endpunkt der Studie BELIEVE ist die Reduktion der Transfusionslast um  $\geq 33\%$  EK-Einheiten mit mindestens zwei EK-Einheiten in Woche 13-24 im Vergleich zur Screeningphase. Weiterhin wurden in der Studie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Für die Studie liegen insgesamt vier Datenschnitte vor (11. Mai 2018, 7. Januar 2019, 1. Juli 2019, 5. Januar 2021). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der präspezifizierte finale Datenschnitt vom 5. Januar 2021 herangezogen. Dieser enthält Daten zu zwei Auswertungszeitpunkten: Auswertungen zu Woche 48, die für die patientenberichteten Endpunkte (PROs) herangezogen werden und Auswertungen bis zur Entblindung, welche für die Bewertung aller weiteren patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt werden. Spätere Auswertungszeitpunkte basieren auf nicht-vergleichenden Daten und werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

Todesfälle wurden in der Studie BELIEVE als Sicherheitsereignisse erfasst. Zum Zeitpunkt des relevanten Datenschnitts trat in beiden Behandlungsarmen jeweils ein Todesfall auf. Für das Gesamtüberleben liegt somit für die Nutzenbewertung kein statistisch signifikanter Unterschied vor.



## Morbidität

### *Transfusionsvermeidung (Transfusionsfreiheit)*

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

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

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

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

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Endpunkt Transfusionsvermeidung (Transfusionsfreiheit), operationalisiert als Anteil der Patientinnen und Patienten, die bis zur Entblindung der Studie über  $\geq 24$  Wochen keine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats benötigten, wird als patientenrelevant bewertet und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Eine Transfusionsfreiheit von  $\geq 24$  Wochen wurde bis zur Entblindung der Studie im Interventionsarm bei fünf Personen und im Kontrollarm bei keiner Person beobachtet. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *Transfusionslast*

Die Transfusionslast war in der Studie BELIEVE definiert als Anzahl transfundierter EK-Einheiten pro definiertem Zeitintervall. Die Gabe von EK-Transfusionen erfolgte in der Studie BELIEVE nach Ermessen des Prüfpersonals bei niedrigen Hb-Werten, Anämie assoziierten Symptomen oder Komorbiditäten. Für jede Person wurde individuell ein Prä-Transfusions-Wert auf Basis der Transfusionslast 24 Wochen vor Randomisierung festgelegt.

Allein die Reduktion der Transfusionshäufigkeit wird nicht *per se* als patientenrelevant erachtet, da sie keine Aussagen über eine langfristige Vermeidung von Transfusionen im Sinne einer Transfusionsunabhängigkeit erlaubt. Die Vorteile, die sich aus einer geringeren Anzahl von Transfusionen ergeben, sollten sich auch in den patientenrelevanten Endpunkten der Endpunktkategorien Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegeln.

Insgesamt ist jedoch – insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass in der Studie BELIEVE keine Symptomatik erhoben wurde – unklar, welcherart Änderung bzw. Reduktion der Transfusionslast eine relevante und für die Patientinnen und Patienten spürbare Verbesserung abbildet. Der pharmazeutische Unternehmer legt auch keine Angaben dazu vor, wie sich eine teilweise Reduktion der Transfusionslast auf eine Verbesserung der Symptomatik wie auch die Vermeidung von Folgekomplikationen der Transfusionstherapie auswirkt oder ob sich hierfür Schwellenwerte ableiten lassen. Zusätzlich zeigen sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe unten).

Gemäß den Äußerungen der Fachgesellschaft in der mündlichen Anhörung ist eine Reduktion der Transfusionslast für die Patientinnen und Patienten insbesondere zur Vermeidung von Langzeitkomplikationen durch eine sekundäre Eisenüberladung sowie aufgrund einer Verbesserung der Lebensqualität insbesondere durch eine Verlängerung des Transfusionsintervalls relevant. Schlussfolgerungen hinsichtlich einer potentiellen Vermeidung längerfristiger transfusionsassoziiierter Folgekomplikationen basierend auf den Daten der Studie BELIEVE sind nicht möglich.

Eine Validierung der Transfusionslast als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Der Endpunkt Transfusionslast wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit in der vorliegenden Bewertung nur ergänzend dargestellt.

### *Gesamthospitalisierung*

Der Endpunkt Gesamthospitalisierung wurde in der Studie BELIEVE als Anzahl an Erwachsenen mit Hospitalisierungen jeglicher Ursache erhoben. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Luspatercept. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit Ereignisse des Endpunktes ebenfalls im Rahmen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfasst und somit doppelt berücksichtigt wurden.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie BELIEVE anhand des krankheitsspezifischen Fragebogens TranQoL (Transfusion-dependent quality of life questionnaire) und des generischen Fragebogens SF-36v2 (Short Form-36 Health Survey version 2) erhoben.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung der Lebensqualität vor. Durch die Therapie der  $\beta$ -Thalassämie soll vornehmlich eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden, sodass für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur Verbesserung der Lebensqualität zu Woche 48 herangezogen werden.

#### *TranQoL*

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von 15 Punkten (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Insgesamt zeigen sich auf Basis der Responderanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### *SF-36v2*

Bei dem SF-36v2-Fragebogen handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus acht Domänen und insgesamt 36 Fragen. In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) herangezogen. Ein höherer Wert spiegelt eine bessere Lebensqualität wider.

Die jeweils vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen auf Basis einer Relevanzschwelle von  $\geq 9,4$  (PCS) bzw.  $\geq 9,6$  (MCS) Punkten zur Verbesserung werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Es zeigen sich für die Verbesserung des PCS sowie des MCS keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität*

In der Gesamtschau zeigen sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit TranQoL und SF-36v2, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### Nebenwirkungen

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

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

### *Schwerwiegende UE (SUE) und schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Hinsichtlich der SUE und schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) besteht jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Luspatercept im Vergleich zu Placebo.

### *Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Bezüglich der Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich 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 der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Luspatercept in den Endpunkten schwerwiegende und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie im Detail für das spezifische UE Knochenschmerzen.

### Gesamtbewertung

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

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

Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zur Transfusionsvermeidung und Gesamthospitalisierung vor. Für die vorliegende Bewertung wird eine Transfusionsvermeidung von  $\geq 24$  Wochen als maßgeblicher Zeitraum angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) ausgehen zu können. Auf Basis der Ergebnisse zur Transfusionsvermeidung von  $\geq 24$  Wochen lässt sich kein statistisch belastbarer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen feststellen. Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Luspatercept.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des TranQoL und des SF-36v2, lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen feststellen.

Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Luspatercept bei schwerwiegenden und schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie im Detail bei Knochenschmerzen. Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Die Interpretation der Studienergebnisse ist aufgrund der Unklarheiten hinsichtlich der fachinformationskonformen Anwendung von Luspatercept in der Studie BELIEVE mit Unsicherheiten verbunden. Insbesondere bezüglich des Luspatercept-Arms lässt sich nicht ausschließen, dass unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse teilweise bei einem frühzeitigeren fachinformationskonformen Behandlungsabbruch vermeidbar gewesen wären.

Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten werden die vorliegenden Nachteile in den Endpunkten Gesamthospitalisierung, schwere UE und schwerwiegende UE als nicht hinreichend betrachtet, um in der Gesamtbewertung insgesamt einen geringeren Nutzen von Luspatercept gegenüber einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie, abzuleiten. Somit wird festgestellt, dass für Luspatercept gegenüber einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

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

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Reblozyl mit dem Wirkstoff Luspatercept aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze. Reblozyl wurde als Orphan Drug zugelassen. Luspatercept ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie verbunden ist. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die transfusionsabhängige  $\beta$ -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.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie BELIEVE vor, in der Luspatercept + Best-Supportive Care (BSC) mit Placebo + BSC verglichen wurde. Unter BSC konnte auch eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten entsprechend der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie eingesetzt werden.

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

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegt hinsichtlich der Gesamthospitalisierung ein Nachteil von Luspatercept vor.

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

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

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt ein Nachteil für Luspatercept in den Endpunkten zu schweren und schwerwiegenden UEs und im Detail bei Knochenschmerzen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Es verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der fachinformationskonformen Gabe von Luspatercept, die sich insbesondere auf die Interpretation der Studienergebnisse zu Nebenwirkungen niederschlagen.

Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten wird insgesamt festgestellt, dass für Luspatercept gegenüber einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

## **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. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten auf Grundlage der vorgelegten Daten plausibel.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Reblozyl (Wirkstoff: Luspatercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. August 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 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.

Für Deferipron kommt bei der Thalassemia major eine Kombinationstherapie mit einem anderen Chelatbildner in Betracht. Für die Kostenberechnung wird davon ausgegangen, dass Deferipron in der Regel als Monotherapie angewendet wird. Entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Monotherapie daher in den Kosten dargestellt.

### 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				
eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie				
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Patientenindividuell unterschiedlich			
Chelattherapie				
Deferasirox	Patientenindividuell unterschiedlich			
Deferipron	Patientenindividuell unterschiedlich			
Deferoxamin	Patientenindividuell unterschiedlich			

#### Verbrauch:

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

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.

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.

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).<sup>3</sup>

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.

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					
Luspatercept	0,8 – 1,25 mg/kg	61,6 – 96,25 mg	1 x 75 mg – 1 x 25 mg + 1 x 75 mg	17,4	17,4 x 75 mg – 17,4 x 25 mg + 17,4 x 75 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bedarfsgerechte Transfusions-therapie mit Erythrozytenkonzentraten	Patientenindividuell unterschiedlich				

<sup>3</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Chelattherapie					
Deferasirox	7 – 28 mg/kg/Tag	539 – 2 156 mg	3 x 180 mg – 2 x 900 mg + 1 x 360 mg	Patientenindividuell unterschiedlich	
Deferipron	25 mg/kg	3 x 1 925 mg	6 x 1 000 mg	Patientenindividuell unterschiedlich	
Deferoxamin	20 – 60 mg/kg	1 540 – 4 620 mg	1 x 2 000 mg – 2 x 2000 mg + 2 x 500 mg	Patientenindividuell unterschiedlich	

#### Kosten:

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.

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

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Luspatercept, 25 mg	1 PIJ	1 358,00 €	2,00 €	127,82 €	1 228,18 €
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 €
Deferipron 1000 mg	50 FTA	273,58 €	2,00 €	24,89 €	246,69 €
Deferoxamin 2000 mg	10 PII	588,86 €	2,00 €	27,41 €	559,45 €
Deferoxamin 500 mg	10 PII	155,71 €	2,00 €	6,85 €	146,86 €
Abkürzungen: PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; FTA = Filmtabletten; PII = Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung					

Stand Lauer-Steuer: 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.

#### 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 Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

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

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

##### Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer $\beta$ -Thalassämie verbunden ist

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

Referenzen:

Fachinformation zu Luspatercept (Reblozyl); Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand: Juni 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 Anlage XIAM-RL

Berlin, den 2. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken