



IQWiG-Berichte – Nr. 986

**Luspatercept
(myelodysplastische
Syndrome) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G20-16
Version: 1.0
Stand: 28.10.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Luspatercept (myelodysplastische Syndrome) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.07.2020

Interne Auftragsnummer

G20-16

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Dominik Schierbaum
- Anja Schwalm
- Corinna ten Thoren
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Luspatercept, Myelodysplastische Syndrome, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Luspatercept, Myelodysplastic Syndromes, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	11
3.2.1 Behandlungsdauer	11
3.2.2 Verbrauch	11
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	11
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	11
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	12
3.2.6 Versorgungsanteile	12
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	13
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	14
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
5 Literatur	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	13
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation.....	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ESA	erythropoesestimulierende Agenzien
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IPSS-R	International prognostic Scoring System revised (überarbeitetes internationales prognostisches Punktesystem)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MDS	myelodysplastische Syndrome
NIHO	niedergelassene Hämatologen und Onkologen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TM	Therapiemonitor
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Hintergrund

Luspatercept ist ein Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS). Luspatercept ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs.1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die MDS nachvollziehbar und plausibel dar.

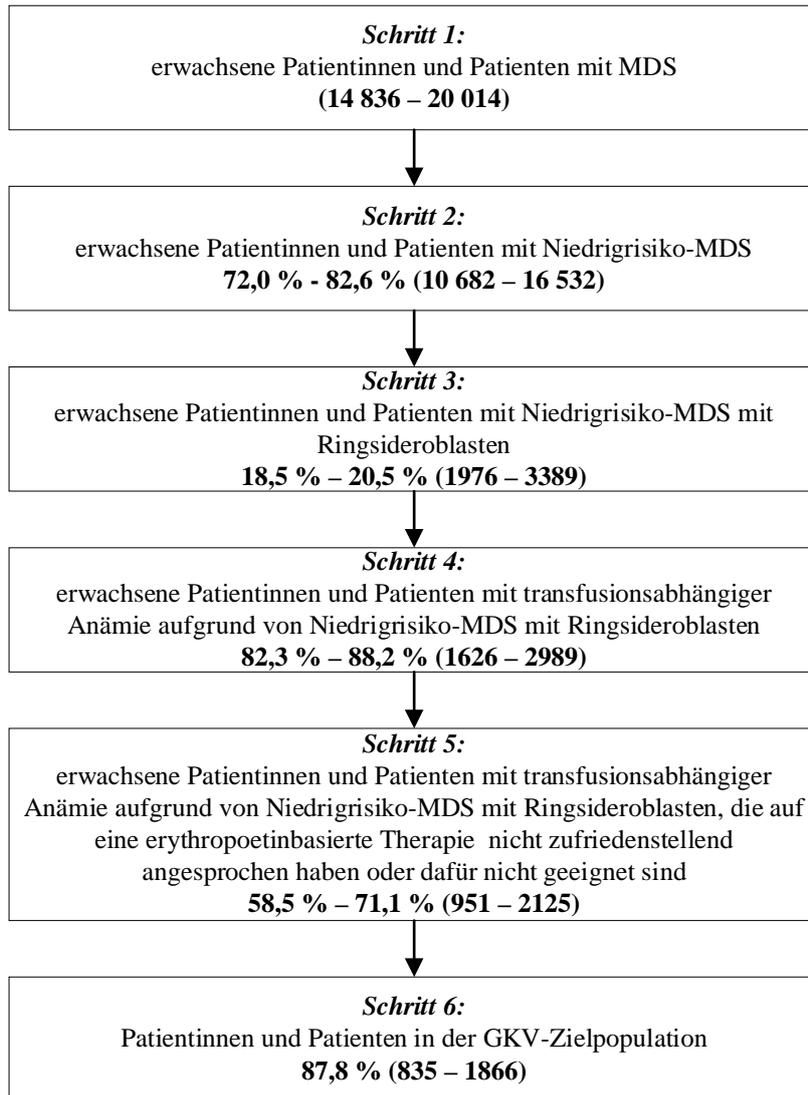
Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Luspatercept im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, angewendet [2].

Der pU operationalisiert die Zielpopulation u. a. als Patientinnen und Patienten mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß dem überarbeiteten internationalen prognostischen Punktesystem (IPSS-R) für MDS [3] und fasst diese Gruppe insgesamt als Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS zusammen.

Darüber hinaus zieht der pU die aktuelle Klassifikation der MDS der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit Ringsideroblasten heran. Gemäß dieser Klassifikation muss der Anteil der Ringsideroblasten an erythroiden Zellen mindestens 15 % bzw. mindestens 5 % bei gleichzeitigem Vorliegen einer SF3B1-Mutation betragen [4].

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und anschließend näher erläutert.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MDS: myelodysplastische Syndrome

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit MDS im Jahr 2018

Der pU schätzt als Ausgangsbasis eine Spanne für die Anzahl prävalenter Patientinnen und Patienten mit MDS über 2 Wege:

Für die Untergrenze entnimmt der pU dem Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) zum Krebsgeschehen in Deutschland zunächst die vom RKI geschätzte Inzidenz der MDS (codiert als D46.- gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) für das Jahr 2013 in Höhe von 4090 Patientinnen und Patienten [5]. Zusätzlich berechnet der pU anhand einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten am RKI [6] die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate der Inzidenz von myeloischen Leukämien (ICD-10-Code C92.-) bei Erwachsenen in den Jahren 2012 bis

2016 in Höhe von 1,76 %. Diese Rate überträgt er für die Entwicklung der Neuerkrankungen mit MDS, da seiner Angabe nach keine entsprechenden Daten für die MDS vorliegen. Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Risikoverteilung nach IPSS-R gemäß einer vom pU beauftragten Auswertung des deutschen MDS-Registers [7] und den jährlichen Überlebensraten per Risikostratum, die laut pU aus der Validierungsstudie des IPSS-R von Greenberg et al. [3] stammen, schätzt er die 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland auf 14 836 Patientinnen und Patienten mit MDS im Jahr 2018.

Für die Obergrenze verweist der pU auf eine beauftragte Versorgungsstrukturdatenanalyse [8]. Dabei wurden zuerst onkologische Zentren identifiziert, die für die Versorgung der MDS relevant sind (n = 771), und anschließend eine Datenerhebung zur Anzahl der im Jahr 2018 behandelten Patientinnen und Patienten mit MDS durchgeführt. Laut pU konnte für eine Stichprobe von 56 versorgungsrelevanten Zentren eine Anzahl von 2331 Patientinnen und Patienten mit MDS für das Jahr 2018 bestimmt werden. Eine Hochrechnung ergibt eine Anzahl von 20 014 Patientinnen und Patienten mit MDS in Deutschland im Jahr 2018.

Für die Eingrenzung auf erwachsene Patientinnen und Patienten sowie für die nachfolgenden Schritte verweist der pU auf 3 weitere Quellen, bei denen es sich seiner Angabe nach um von ihm beauftragte Auswertungen des deutschen MDS-Registers [7], des MDS-Registers der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen (NIHO) in Deutschland [9] und des Therapiemonitors (TM) MDS [10] handelt.

Im deutschen MDS-Register werden laut pU alle Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die in einem der beteiligten Zentren mit einer myeloischen Neoplasie (darunter MDS) diagnostiziert werden und sich für die Erfassung im Register einverstanden erklärt haben. Laut pU umfasst die herangezogene Analyse des deutschen MDS-Registers 4775 Patientinnen und Patienten aus 11 Zentren, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung (15.12.2019), eine MDS-Diagnose gemäß den Kriterien der WHO aufweisen. Diese bilden die Datenbasis für die weiteren Auswertungen des deutschen MDS-Registers.

Das NIHO-MDS-Register ist nach Angaben des pU ein seit 2009 bestehendes Register niedergelassener Hämatologen und Onkologen in Deutschland mit dem Ziel, den Verlauf der MDS in der Regelversorgung abzubilden. Die Auswertung des NIHO-MDS-Registers basiert laut pU auf Daten von 2294 Patientinnen und Patienten mit MDS, die im Beobachtungszeitraum von Juli 2009 bis Dezember 2016 in 97 ambulanten Zentren untersucht wurden.

Bei dem TM MDS handelt es sich nach Angaben des pU um eine seit 2008 mehrfach durchgeführte Erhebung zur Abbildung der Versorgungsrealität der Therapie der MDS in Deutschland. Die vom pU beauftragte aktuelle Auswertung beinhaltet Angaben zu 516 Patientinnen und Patienten mit MDS, die im 1. Quartal 2019 behandelt wurden und eine vollständige und plausible Dokumentation aufweisen. Diese Angaben stammen laut pU aus einer Stichprobe von 49 der insgesamt 735 Zentren, die als versorgungsrelevant identifiziert wurden.

Mit Verweis auf die beschriebenen Auswertungen [7,9,10] geht der pU davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten mit MDS mindestens 18 Jahre alt sind. Dementsprechend setzt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten der Ausgangsbasis (14 836 bis 20 014) als Ergebnis für Schritt 1 an.

Schritt 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS

Für den Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS gemäß IPSS-R (siehe Operationalisierung in Abschnitt 3.1.1) setzt der pU eine Spanne von 72 % bis 82,6 % an.

Die Untergrenze basiert dabei laut pU auf der Auswertung des deutschen MDS-Registers [7] zu 2385 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit MDS, für die eine Risikostratifizierung gemäß IPSS-R dokumentiert wurde. Die Obergrenze entstammt laut pU der Analyse von 534 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit MDS und dokumentiertem Summenscore gemäß IPSS-R des NIHO-MDS-Registers [9].

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 schätzt der pU eine Anzahl von 10 682 bis 16 532 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS.

Schritt 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten

Anschließend bestimmt der pU für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ringsideroblasten gemäß aktueller WHO-Klassifikation [4] an allen erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS eine Spanne von 18,5 % bis 20,5 %.

Diese Anteile basieren laut pU auf Auswertungen zu 1717 Patientinnen und Patienten des deutschen MDS-Registers [7] für die Untergrenze bzw. zu 386 Patientinnen und Patienten des TM MDS [10] für die Obergrenze, zu denen jeweils Angaben für das Vorliegen von Ringsideroblasten entsprechend der WHO-Klassifikation der MDS [4] vorlagen.

Auf diese Weise schätzt der pU eine Anzahl von 1976 bis 3389 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten.

Schritt 4: erwachsene Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten

Für die Schätzung des Anteilswertes der Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie verweist der pU erneut auf Auswertungen des deutschen MDS-Registers und des TM MDS. Der pU nimmt dabei an, dass Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen bei Patientinnen und Patienten mit MDS nahezu ausschließlich zur Linderung einer symptomatischen Anämie verabreicht werden.

Laut pU wurde im TM MDS für 82,3 % der 79 Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS und Ringsideroblasten eine Transfusionsabhängigkeit festgestellt [10]. Die Obergrenze

in Höhe von 88,2 % basiert seiner Angabe nach auf der Analyse des deutschen MDS-Registers zu 187 Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS und Ringsideroblasten [7].

Der pU überträgt die sich daraus ergebende Spanne von 82,3 % bis 88,2 % auf das Ergebnis aus Schritt 3 und schätzt somit eine Anzahl von 1626 bis 2989 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten.

Schritt 5: erwachsene Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Der pU setzt für diejenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt 4, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, eine Spanne von 58,5 % bis 71,1 % an.

Für die Untergrenze stützt sich der pU dabei auf die Analyse des TM MDS zu 65 Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten und transfusionsabhängiger Anämie [10]. Dieser Quelle entnimmt der pU laut eigenen Angaben einen Anteil von 10,8 %, für Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit erythropoesestimulierenden Agenzien (ESA) erhalten und wieder beendet haben. Zusätzlich war laut pU für weitere 47,7 % im TM MDS nach Einschätzung der Ärztin bzw. des Arztes zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine Therapie mit ESA ungeeignet. Die Summe dieser beiden Anteilswerte ergibt die vom pU angesetzte Untergrenze in Höhe von 58,5 %.

Für die Obergrenze verweist der pU auf die Auswertung des deutschen MDS-Registers [7]. Zum einen lässt sich seiner Angabe nach für diejenigen, die eine Therapie mit ESA erhalten haben und diese Therapie danach abgebrochen haben, ein Anteil in Höhe von 30,9 % bestimmen (59,8 %, die ESA erhalten haben * 51,7 %, die die Therapie mit ESA wieder abbrechen). Zum anderen gibt der pU an, dass sich über den Anteil derjenigen, die nicht mit ESA behandelt wurden (40,2 %) näherungsweise die Anzahl der Patientinnen und Patienten bestimmen lässt, für die eine Therapie mit ESA ungeeignet ist. Auf diesem Weg schätzt der pU für die Obergrenze dieses Schrittes einen Anteil von insgesamt 71,1 % (30,9 % + 40,2 %).

Der pU wendet diese Anteilswerte auf die im vorigen Schritt geschätzte Spanne an und weist somit eine Anzahl von 951 bis 2125 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten aus, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [11,12] ermittelt der pU insgesamt eine Anzahl von 835 bis 1866 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Ausgangspunkt für die Bewertung stellen ausschließlich die Informationen aus Modul 3 B des Dossiers sowie öffentlich zugängliche Quellen dar.

Das Vorgehen des pU kann anhand der Angaben in Modul 3 B rechnerisch überwiegend nachvollzogen werden. Insbesondere auf folgende methodische Aspekte ist jedoch hinzuweisen, da sie insgesamt zu Unsicherheiten bezüglich der vom pU geschätzten Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation führen:

Zu Schritt 1

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MDS als Ausgangsbasis ist mit Unsicherheiten versehen.

Zum einen werden für die Schätzung der Untergrenze durch das Vorgehen des pU Patientinnen und Patienten vernachlässigt, die vor dem Jahr 2013 an MDS erkrankt sind und im Jahr 2018 noch leben. Zum anderen überträgt der pU die Risikoverteilung gemäß IPSS-R, die er in Schritt 2 auf prävalente Patientinnen und Patienten anwendet, für die Schätzung der Ausgangsbasis auf neu erkrankte Patientinnen und Patienten. Aufgrund der mit einem niedrigen Risiko gemäß IPSS-R verbundenen günstigeren Prognose bezogen auf das Überleben, könnte sich bei einer Bezugnahme auf die Inzidenz ein abweichender Anteil von Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risiko gemäß IPSS-R ergeben als bei einer Bezugnahme auf die Prävalenz.

Des Weiteren weist der pU selbst korrekt darauf hin, dass das Heranziehen der Steigerungsraten der Inzidenz myeloischer Leukämien für die Entwicklung der Anzahl an MDS-Erkrankungen mit Unsicherheit behaftet ist.

Für die Obergrenze lässt sich die Hochrechnung der Versorgungsstrukturdatenanalyse anhand der Angaben in Modul 3 B nicht vollständig nachvollziehen, da konkretisierende Angaben zur Stichprobe und der anschließenden Hochrechnung in Modul 3 B fehlen. Zudem ist unklar, ob Patientinnen und Patienten mehrfach erfasst wurden, falls sie im Jahr 2018 in verschiedenen versorgungsrelevanten Zentren behandelt wurden.

Zu Schritt 2

Wie der pU in Modul 3 B selbst angibt, fehlen bei den beiden herangezogenen Registern für 50,1 % (deutsches MDS-Register [7]) bzw. 76,7 % (NIHO-MDS-Register [9]) der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit MDS Angaben zur Risikostratifizierung nach IPSS-R, weshalb

diese Patientinnen und Patienten von der Auswertung zu diesem Schritt ausgeschlossen waren. Dies führt an dieser Stelle zu Unsicherheit.

Außerdem weist der pU darauf hin, dass die hohen Anteile fehlender Angaben zur Risikostratifizierung nach IPSS-R im NIHO-MDS-Register dadurch bedingt sein können, dass Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-MDS eher in spezialisierten Zentren behandelt werden und somit im niedergelassenen Bereich unterrepräsentiert sein können. Daraus resultiert eine potenzielle Überschätzung der Obergrenze.

Zu Schritt 3

Da laut pU für das NIHO-MDS-Register keine Angaben zum Vorliegen von Ringsideroblasten gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation [4] verfügbar sind, zieht der pU die Auswertungen dieses Registers nicht zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Ringsideroblasten heran. Er weist jedoch darauf hin, dass bei Einteilung nach einer älteren WHO-Klassifikation [13] 22,2 % der Patientinnen und Patienten Ringsideroblasten aufweisen, obwohl in der älteren Klassifikation Patientinnen und Patienten mit SF3B1-Mutation und einem Anteil von 5 % bis 15 % Ringsideroblasten – im Gegensatz zur aktuellen Klassifikation – nicht als Ringsideroblast-positiv bewertet wurden. Demnach kann der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ringsideroblasten auch höher liegen, als vom pU veranschlagt.

Zu Schritt 5

Der pU schätzt den Anteil der Patientinnen und Patienten, die nur unzureichend auf eine erythropoetinbasierte Therapie angesprochen haben über den Anteil derjenigen, die eine Therapie mit ESA beendet haben. Dieses Vorgehen ist mit Unsicherheit behaftet, da unklar ist, ob das Therapieende ausschließlich durch unzureichendes Ansprechen bedingt wurde.

Für die Schätzung des oberen Anteilswerts nimmt der pU an, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine erythropoetinbasierte Therapie ungeeignet ist, näherungsweise über den Anteil der Patientinnen und Patienten, die keine Therapie mit ESA bekommen haben, bestimmt werden kann. Diese Annahme ist mit Unsicherheit versehen, da unklar ist, ob für alle Patientinnen und Patienten, die keine Therapie mit ESA erhalten haben, eine solche Therapie ungeeignet ist.

Insgesamt ist die vom pU geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insbesondere aufgrund der unklaren Berechnung der Ausgangsbasis (Schritt 1) mit Unsicherheit versehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht insgesamt von tendenziell steigenden Fallzahlen aus. Unter Zuhilfenahme der bereits beschriebenen jährlichen Steigerungsrate der Inzidenz von myeloischen Leukämien [6] schätzt der pU für das Jahr 2024 eine Anzahl von 4541 bis 6155 inzidenten Patientinnen und Patienten mit MDS und eine Prävalenz von 16 473 bis 22 223 Patientinnen und Patienten mit MDS.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht für Luspatercept – in Übereinstimmung mit der Fachinformation [2] – von einer kontinuierlichen Behandlung aus.

Laut pU wird Luspatercept 1-mal alle 3 Wochen als subkutane Injektion verabreicht. Der pU rundet die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr auf 17 Behandlungstage ab.

Der Fachinformation [2] ist zu entnehmen, dass in Abhängigkeit vom Hämoglobinwert ggf. längere behandlungsfreie Intervalle zwischen den Behandlungen empfohlen werden, wodurch eine geringere Anzahl an Behandlungen pro Jahr möglich ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen der Spanne aus minimaler und maximaler Erhaltungsdosis gemäß Fachinformation (0,8 mg/kg bis 1,75 mg/kg) für die Behandlung von Erwachsenen mit MDS [2].

Der Verbrauch von Luspatercept richtet sich nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht für Erwachsene gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 in Höhe von 77 kg zugrunde [14].

Der vom pU angegebene Jahresverbrauch ist unter der Annahme einer kontinuierlichen Behandlung im Umfang von 17-mal pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.1) plausibel.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Luspatercept geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2020, der erstmaligen Listung, wieder.

Der pU weist darauf hin, dass zum Zeitpunkt der Markteinführung ein verringerter Mehrwertsteuersatz in Höhe von 16 % gültig ist [15]. Zusätzlich macht der pU Angaben zu den Kosten von Luspatercept unter Berücksichtigung eines Mehrwertsteuersatzes in Höhe von 19 %, welche im Folgenden für die Bewertung herangezogen werden.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen, da es sich bei Luspatercept um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V handelt und daher kein Abgleich mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen wird.

Es ist zu beachten, dass gemäß Fachinformation [2] vor jeder Anwendung von Luspatercept der Hämoglobinspiegel bestimmt werden muss.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Luspatercept unter Berücksichtigung eines Mehrwertsteuersatzes in Höhe von 19 % Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 88 059,83 € bis 176 119,66 €

Die angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind unter Berücksichtigung der vom pU angenommenen Anzahl an Behandlungen (siehe Abschnitt 3.2.1) plausibel. Bei längeren behandlungsfreien Intervallen zwischen den Behandlungen können geringere Arzneimittelkosten anfallen. Bei Berechnung auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr (17,4 Behandlungstage pro Jahr) ergeben sich hingegen höhere Arzneimittelkosten pro Jahr.

Es ist zu beachten, dass zusätzlich Kosten für die wiederholte Bestimmung des Hämoglobinspiegels anfallen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass quantitative Aussagen zu den Versorgungsanteilen von Luspatercept schwierig sind. Ferner erwartet der pU keine relevanten Auswirkungen auf die Versorgungsanteile aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen oder Patientenpräferenzen.

Laut pU ist davon auszugehen, dass Luspatercept überwiegend im ambulanten Bereich angewendet wird.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Luspatercept ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Luspatercept wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Luspatercept	erwachsene Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	835–1866	Das Vorgehen des pU ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar. Die von ihm geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist jedoch insbesondere durch die unklare Berechnung der Ausgangsbasis mit Unsicherheiten versehen.

a. Angabe des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MDS: myelodysplastische Syndrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Luspatercept	erwachsene Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	88 059,83–176 119,66	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU angenommene Anzahl an Behandlungen pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.1) plausibel. Bei längeren behandlungsfreien Intervallen zwischen den Behandlungen können geringere Arzneimittelkosten entstehen. Bei Berechnung auf Grundlage von 365 Tagen (entspricht 17,4 Behandlungstagen) pro Jahr ergeben sich hingegen höhere Arzneimittelkosten pro Jahr. Zusätzlich fallen Kosten für die wiederholte Bestimmung des Hämoglobinspiegels an.
<p>a. Angabe des pU. Die Angaben beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Dargestellt werden lediglich die Angaben unter Berücksichtigung eines Mehrwertsteuersatzes in Höhe von 19 %.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MDS: myelodysplastische Syndrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Celgene. Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Utrecht: Celgene Europe; 2020.
3. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012; 120(12): 2454-2465.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127(20): 2391-2405.
5. Robert Koch-Institut (Ed). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: RKI; 2016. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?_blob=publicationFile.
6. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 18.10.2019]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
7. Germing U. Registerabfrage: Analysen über das geplante Anwendungsgebiet (AWG) von Luspatercept bei Myelodysplastischen Syndromen (MDS) aus dem deutschen MDS-Register (ehemals Düsseldorfer MDS-Register). 2020.
8. OncologyInformationService. Methodenbeschreibung für die O.I.s) Prävalenzschätzung des Myelodysplastischen Syndroms für das Jahr 2018 in Deutschland. 2020.
9. Steinmetz HT. Analysen über das geplante Anwendungsgebiet (AWG) von Luspatercept bei Myelodysplastischen Syndromen (MDS) aus dem MDS-Register der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen (NIHO) in Deutschland. 2019.
10. OncologyInformationService. Therapiemonitor: Analysen über das geplante Anwendungsgebiet (AWG) von Luspatercept bei Myelodysplastischen Syndromen (MDS) auf der Basis von Versorgungsdaten in Deutschland. 2019.
11. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung im Jahresdurchschnitt. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011) [online]. [Zugriff: 23.03.2020]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
12. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl) [online]. [Zugriff: 27.03.2020]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.

13. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114(5): 937-951.

14. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

15. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). *Bundesgesetzblatt Teil I* 2020; (31): 1512-1516.