

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Luspatercept gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.03.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept im Vergleich mit der zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Anämie, die mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Luspatercept

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit Anämie, die mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist <sup>b</sup>	eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie <sup>c</sup>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und für eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht infrage kommen. c. Es wird davon ausgegangen, dass Erythrozytentransfusionen und Chelattherapie, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Kriterien sind zu dokumentieren. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie BEYOND herangezogen. Die Studie BEYOND ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Luspatercept mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer nicht transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie. Für den Studieneinschluss musste bei den Patientinnen und Patienten eine Beta-Thalassämie oder Hämoglobin-E / Beta-Thalassämie mittels Genotypisierung dokumentiert sein. Insgesamt

wurden 145 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Luspatercept (N = 96) oder Placebo (N = 49) randomisiert zugeteilt. Die Behandlung mit Luspatercept im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation. In beiden Behandlungsarmen waren Transfusionen eines Erythrozytenkonzentrats im Ermessen der Prüferärztin/des Prüferarztes zur Behandlung niedriger Hb-Werte, Anämie bedingter Symptome oder von Komorbiditäten erlaubt. Chelattherapien konnten bei Bedarf verabreicht werden.

Nachdem die letzte eingeschlossene Patientin oder der letzte eingeschlossene Patient 48 Wochen Behandlung abgeschlossen oder vorzeitig die Therapie abgebrochen hatte, wurde die Studie entblindet. Der primäre Endpunkt der Studie BEYOND war die Erhöhung der Hämoglobin-Konzentration, operationalisiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Erhöhung der mittleren Hämoglobin-Konzentration im Vergleich zum Ausgangswert um  $\geq 1,0$  g/dl in Abwesenheit von Transfusionen über einen kontinuierlichen Zeitraum von 12 Wochen zwischen Woche 13 und 24. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Der vom pU vorgelegte Datenschnitt vom 14.09.2020 war präspezifiziert und erfolgte zu dem Zeitpunkt, als alle Patientinnen und Patienten die 48-wöchige doppelblinde Studienphase beendet hatten.

### **Verzerrungspotenzial**

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer den Endpunkten Gesamtmortalität und Abbruch wegen UEs als hoch eingestuft.

### **Ergebnisse**

#### ***Mortalität***

##### *Gesamtmortalität*

In beiden Behandlungsarmen traten keine Todesfälle auf. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Morbidität***

##### *Symptomatik (NTDT-PRO)*

Für die Endpunkte Müdigkeit/Schwäche und Kurzatmigkeit erhoben mittels NTDT-PRO zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Luspatercept. Das Ausmaß des Effekts ist jedoch jeweils nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Beta-Thalassämie bedingte Symptomatik (PGIS, PGIC)*

Für die Endpunkte PGIS und PGIC zeigt sich jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Luspatercept. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### *Transfusionsvermeidung*

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### *FACIT-F und SF-36v2*

Für die Endpunkte FACIT-F und SF-36v2 zeigt sich jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt

### **Nebenwirkungen**

#### *SUEs*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Luspatercept. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal vorhergehende Splenektomie (ja vs. nein) vor. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit einer Splenektomie ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten ohne Splenektomie ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

#### *Schwere UEs und Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### **Spezifische UEs**

#### *Knochenschmerzen*

Für den Endpunkt Knochenschmerzen (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts jedoch unterschiedlichen Ausmaßes. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für die beiden Endpunkte zur Beta-Thalassämie bedingten Symptomatik (PGIC, PGIS) jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen. Bei der Gesamtinterpretation muss jedoch berücksichtigt werden, dass bei einem Teil der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn lediglich eine geringe Symptomatik vorlag und diese potenziell keine messbare symptomatische Verbesserung erreichen konnten. Weiterhin liegt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit erheblichem Ausmaß bei SUEs nur für Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Splenektomie vor. Es lässt sich nicht ausschließen, dass die SUEs auch Ereignisse umfassen, die auf die Symptomatik bzw. Folgekomplikationen der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Demgegenüber steht ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß bei dem UE Knochenschmerzen. Dieser negative Effekt stellt die positiven Effekte jedoch nicht vollständig infrage.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit Anämie, die mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Luspatercept.

Tabelle 3: Luspatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Anämie, die mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist <sup>b</sup>	eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie <sup>c</sup>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen <sup>d</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und für eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht infrage kommen.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass Erythrozytentransfusionen und Chelattherapie, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Gründe sind zu dokumentieren.</p> <p>d. In die Studie BEYOND wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.