

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 15.05.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Anämie, die mit 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 ^a
Erwachsene mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist ^b	eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Luspatercept für sie nicht infrage kommt. 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 BELIEVE herangezogen. Die Studie BELIEVE ist eine abgeschlossene doppelblinde RCT zum Vergleich von Luspatercept mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie. Für den Studieneinschluss musste bei den Patientinnen und Patienten eine Beta-Thalassämie oder Hämoglobin-E / Beta-Thalassämie mittels Genotypisierung dokumentiert sein. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten in den 24 Wochen vor Randomisierung

6 bis 20 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten erhalten haben und durften keine transfusionsfreie Periode von > 35 Tagen in diesem Zeitraum aufweisen. Insgesamt wurden 336 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Luspatercept (n = 224) oder Placebo (n = 112) randomisiert zugeteilt. Die Behandlung mit Luspatercept im Interventionsarm erfolgte, bis auf nachfolgend geschilderte Ausnahmen, gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Die in der Studie erlaubte, jedoch nicht fachinformationskonforme, Minimumdosis von 0,45 mg/kg Körpergewicht wurde in der doppelblinden Behandlungsphase der Studie BELIEVE nicht angewendet und bleibt daher ohne Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung. Zudem ist die Behandlung mit Luspatercept gemäß Fachinformation abzubrechen, wenn Patientinnen und Patienten nach 9 Wochen Behandlung (3 Dosen) mit der höchsten Dosis (1,25 mg/kg) keine Reduktion der Transfusionslast verzeichnen. In der Studie BELIEVE war kein solches Kriterium für den Abbruch der Studienmedikation definiert. Es liegen zwar Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten die maximale Dosis erhielten (103 von 223 [46 %] vs. 72 von 109 [66 %] im Interventions- vs. Vergleichsarm; primärer Datenschnitt). Es ist jedoch aufgrund fehlender Angaben unklar, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten ist, die nach 9 Wochen Behandlung (3 Dosen) mit der höchsten Dosis der Studienmedikation keine Reduktion der Transfusionslast verzeichneten und dennoch weiter behandelt wurden. Zum Datenschnitt 11.05.2018 hatten 2 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 8 im Vergleichsarm die Behandlung wegen fehlender Wirksamkeit abgebrochen. Dies hat insbesondere Konsequenzen für den Luspatercept-Arm, da sich nicht ausschließen lässt, dass unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse bei einem frühzeitigen Behandlungsabbruch vermeidbar gewesen wären. Insgesamt führt dies zu relevanten Unsicherheiten in der Interpretierbarkeit der Studienergebnisse und zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit.

Nachdem die letzte eingeschlossene Patientin oder der letzte eingeschlossene Patient 48 Wochen Behandlung abgeschlossen oder vorzeitig die Therapie abgebrochen hatte, wurde die Studie entblindet. Danach konnten die Patientinnen und Patienten beider Studienarme in einer offenen Behandlungsphase Luspatercept erhalten. In beiden Behandlungsarmen waren Transfusionen eines Erythrozytenkonzentrats im Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes zur Behandlung niedriger Hämoglobin-Werte, anämiebedingter Symptome oder von Komorbiditäten erlaubt. Chelattherapien konnten bei Bedarf verabreicht werden.

Der primäre Endpunkt der Studie BELIEVE war die Reduktion der Transfusionslast, operationalisiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion der verabreichten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten um $\geq 33\%$ und um ≥ 2 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten in Woche 13 bis Woche 24 im Vergleich zu dem 12-Wochen-Intervall vor Randomisierung.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist jedoch trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die Studie BELIEVE bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der fachinformationskonformen Gabe von Luspatercept. Es ist unklar, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten ist, die nach 9 Wochen Behandlung (3 Dosen) mit der höchsten Dosis der Studienmedikation keine Reduktion der Transfusionslast verzeichneten und dennoch mit Luspatercept weiter behandelt wurden. Daher können für alle Endpunkte auf Basis der Ergebnisse der Studie BELIEVE maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

In beiden Behandlungsarmen trat jeweils 1 Todesfall auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Transfusionsvermeidung

Bei der Transfusionsvermeidung zeigt sich für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die über ≥ 24 Wochen keine Transfusionen benötigten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Transfusionsvermeidung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2) und Transfusion-dependent Quality of Life Questionnaire (TranQoL)

Für die Endpunkte SF-36v2 und TranQoL zeigt sich jeweils kein statistisch 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 Nachteil von Luspatercept. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es lässt sich nicht ausschließen, dass im Luspatercept-Arm ein relevanter Anteil der – insbesondere im späteren Verlauf der Behandlung – aufgetretenen SUEs bei einem frühzeitigen Behandlungsabbruch gemäß den Vorgaben der Fachinformation vermeidbar gewesen wäre. Das Ausmaß des beobachteten Effekts lässt sich aufgrund der Unsicherheiten bei der Anwendung von Luspatercept in der Studie BELIEVE – potenzielle Fortführung der Therapie trotz fehlender Reduktion der Transfusionslast mit der höchsten Luspatercept-Dosis – für diesen Endpunkte nicht quantifizieren.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Luspatercept. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es lässt sich nicht ausschließen, dass im Luspatercept-Arm ein relevanter Anteil der – insbesondere im späteren Verlauf der Behandlung – aufgetretenen schweren UEs bei einem frühzeitigen Behandlungsabbruch gemäß den Vorgaben der Fachinformation vermeidbar gewesen wäre. Das Ausmaß des beobachteten Effekts lässt sich aufgrund der Unsicherheiten bei der Anwendung von Luspatercept in der Studie BELIEVE – potenzielle Fortführung der Therapie trotz fehlender Reduktion der Transfusionslast mit der höchsten Luspatercept-Dosis – für diesen Endpunkte nicht quantifizieren.

Abbruch wegen UEs

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

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.

Die meisten Ereignisse traten bereits früh im Verlauf der Behandlung auf. Die beschriebene Unsicherheit bei der Anwendung von Luspatercept in der Studie BELIEVE – potenzielle

Fortführung der Therapie trotz fehlender Reduktion der Transfusionslast mit der höchsten Luspatercept-Dosis – ist für die Bestimmung des Ausmaßes des beobachteten Effekts für den Endpunkt Knochenschmerzen (PT, UEs) daher ohne Konsequenz. Das Ausmaß des beobachteten Effekts lässt sich für diesen Endpunkt quantifizieren.

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 ausschließlich negative Effekte für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, insbesondere Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Schaden bei schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Ausmaß dieser Effekte lässt sich aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten bei der Anwendung von Luspatercept in der Studie BELIEVE – potenzielle Fortführung der Therapie trotz fehlender Reduktion der Transfusionslast mit der höchsten Luspatercept-Dosis – für diese Endpunkte nicht quantifizieren. Gleichzeitig bleibt in der vorliegenden Indikation unklar, ob die beobachteten statistisch signifikanten Unterschiede bei der ergänzend dargestellten Reduktion der Transfusionslast relevante Vorteile für Luspatercept bedeuten, auch wenn in der Studie BELIEVE nur einzelne Patientinnen und Patienten eine länger andauernde vollständige Transfusionsvermeidung erreichen konnten. So erreichten 18 % vs. 1 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Vergleichsarm eine Halbierung ihrer Transfusionslast über ≥ 24 Wochen. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erzielten im Zeitraum bis zur Entblindung im Mittel eine Reduktion von ca. 2 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten / 24 Wochen, während die Transfusionslast bei den Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nahezu unverändert blieb.

Zusammenfassend ist in dieser Datenkonstellation für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, der Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Tabelle 3: Luspatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist ^b	eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Luspatercept für sie nicht infrage kommt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2020 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Luspatercept festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.