

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 transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet 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 transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist ^b	eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung
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. Sofern erforderlich, kann in der vorliegenden Indikation auch die Anwendung von Epoetin, ggf. in Kombination mit G-CSF, indiziert sein.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; MDS: myelodysplastische Syndrome	

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.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie MEDALIST herangezogen. Die Studie MEDALIST ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Luspatercept mit Placebo bei Erwachsenen mit MDS

mit Ringsideroblasten und mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß dem überarbeiteten internationalen prognostischen Punktesystem (IPSS-R) für MDS. Zusätzlich mussten die Patientinnen und Patienten eine transfusionsabhängige Anämie aufgrund von MDS aufweisen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten entweder eine vorherige Behandlung mit erythropoesestimulierenden Agenzien (ESA) (als Mono- / Kombinationstherapie) erhalten und kein ausreichendes Ansprechen gezeigt, durften für ESA nicht geeignet sein oder mussten eine Unverträglichkeit gegenüber einer ESA-Therapie aufweisen.

Insgesamt wurden 229 Patientinnen und Patienten in die Studie MEDALIST eingeschlossen und randomisiert im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Luspatercept (N = 153) oder mit Placebo (N = 76) zugeteilt. Die Behandlung mit Luspatercept erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Abweichend hiervon war eine Dosisreduktion unter 0,8 mg/kg erlaubt, die jedoch nur bei 1 Patientin oder 1 Patienten erfolgte. Zudem ist eine Behandlung mit Luspatercept gemäß Fachinformation bei jenen Patientinnen und Patienten abbrechen, die nach 9 Wochen Behandlung (3 Dosen) mit der höchsten Dosis (1,75 mg/kg) keine Reduktion der Transfusionslast verzeichnen. Da die Beurteilung des klinischen Nutzens in der Studie MEDALIST in Woche 25 erfolgte, ist es möglich, dass Patientinnen und Patienten im Luspatercept-Arm bis einschließlich Woche 24 gemäß Fachinformation 2 Luspatercept-Anwendungen mit der Anfangsdosis von 1,0 mg/kg (6 Wochen), 2 aufeinanderfolgende Dosen von 1,33 mg/kg (6 Wochen) und abweichend 4 anstatt 3 aufeinanderfolgende Dosen von 1,75 mg/kg (12 Wochen) erhalten haben.

In beiden Studienarmen waren Erythrozytentransfusionen nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes bei niedrigem Hämoglobin(Hb)-Spiegel, anämiebedingten Symptomen oder Begleiterkrankungen erlaubt. In Kombination mit der Gabe von Erythrozytenkonzentraten konnte eine Chelattherapie nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes entsprechend der Zulassung eingesetzt werden.

Die Studie MEDALIST unterteilt sich nach Randomisierung in eine Behandlungsphase (umfasst eine primäre Behandlungsphase und Extensionsphase) und eine (Langzeit-)Follow-up-Phase. Die geplante Dauer der primären Behandlungsphase betrug 24 Wochen. Ab Woche 25 wurde die Behandlung in der Extensionsphase bei nachweislichem klinischen Nutzen (z. B. Reduktion der Erythrozytenkonzentrat-Transfusionslast / Anstieg des Hb-Spiegels gegenüber dem Ausgangswert) und fehlender Krankheitsprogression fortgesetzt (Beurteilung zu Woche 25 und zu jedem 8. Zyklus, Tag 1 der Extensionsphase). Patientinnen und Patienten mit einem Behandlungsabbruch in der primären Behandlungsphase oder in der Extensionsphase gingen in die (Langzeit-)Follow-up-Phase über, die für bis zu 3 Jahre nach der letzten Dosis der Studienmedikation vorgesehen war. Zu keinem Zeitpunkt während der Studie war ein Wechsel von Placebo auf Luspatercept erlaubt.

Der primäre Endpunkt der Studie MEDALIST war die Transfusionsvermeidung von ≥ 8 Wochen während der primären Behandlungsphase. Zudem wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Der pU legt Auswertungen zum finalen Datenschnitt vom 26.11.2020 vor. Da nach der Visite zu Woche 25 zwar 100 (65 %) Patientinnen und Patienten im Luspatercept-Arm, aber lediglich 26 (34 %) im Placeboarm weiter mit der Studienmedikation behandelt wurden, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung für alle Endpunkte, deren Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt war (betrifft die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen), Auswertungen bis einschließlich Woche 24 bzw. zu Woche 25 herangezogen. Für die Endpunktkategorie Mortalität wird das Gesamtüberleben auf Basis einer Ereigniszeitanalyse zum finalen Datenschnitt (26.11.2020) herangezogen.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MEDALIST als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird mit Ausnahme der Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (jeweils erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC QLQ-C30] Quality of Life Questionnaire – Core 30 [QLQ-C30]) als niedrig eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bis zum finalen Datenschnitt (26.11.2020) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Transfusionsvermeidung

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich bis einschließlich Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, werden Responderanalysen sowohl zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Woche 25 herangezogen.

Fatigue und Schlaflosigkeit

Für die Endpunkte Fatigue und Schlaflosigkeit zeigt sich für die Auswertungen zur Verbesserung gegenüber Studienbeginn jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Auswertung zur Verschlechterung gegenüber Studienbeginn zeigt sich für den Endpunkt Fatigue ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, für den Endpunkt Schlaflosigkeit hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für diese beiden Endpunkte ist dieser Unterschied jedoch jeweils nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich sowohl für die Auswertungen zur Verbesserung als auch für die Auswertungen zur Verschlechterung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, werden Responderanalysen sowohl zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Woche 25 herangezogen.

Körperliche Funktion

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich für die Auswertung zur Verbesserung gegenüber Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für die Auswertung zur Verbesserung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für die Auswertung zur Verschlechterung gegenüber Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich sowohl für die Auswertungen zur Verbesserung als auch für die Auswertungen zur Verschlechterung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich bis einschließlich Woche 24 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 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.

Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es ergibt sich ein Hinweis auf 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 sowohl positive als auch negative Effekte von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von unterschiedlicher Ergebnissicherheit und unterschiedlichen Ausmaßes. Diese zeigen sich allesamt für Endpunkte mit einer verkürzten Beobachtungsdauer.

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung ergibt sich ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Dem positiven Effekt stehen auf der negativen Seite ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen (Ausmaß: beträchtlich) in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie ein Hinweis auf einen höheren Schaden (Ausmaß: gering) bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen gegenüber.

Der Vorteil einer Gabe von Luspatercept, der sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt, spiegelt sich demnach nicht in weiteren Endpunkten, wider, die prinzipiell mit einer Vermeidung von Transfusionen assoziiert sein können: Eine Linderung von anämiebedingten Symptomen (z. B. Fatigue und [Belastungs-]Dyspnoe) ist nicht gezeigt. Zudem zeigt sich für einzelne Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Effekt (darunter globaler Gesundheitsstatus und soziale Funktion) bis hin zu einem nachteiligen Effekt (körperliche Funktion). Zusammenfassend gibt es für 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 für die diese nicht geeignet ist, keinen Anhaltspunkt für einen 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 ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene 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 für die diese nicht geeignet ist ^b	eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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. Sofern erforderlich, kann in der vorliegenden Indikation auch die Anwendung von Epoetin, ggf. in Kombination mit G-CSF, indiziert sein.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor</p>		

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.