

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

24. Juli 2023

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V**

**Luspatercept
(neues Anwendungsgebiet, nicht-transfusionsabhängige Beta-Thalassämie)**

veröffentlicht am 3. Juli 2023

Vorgangsnummer 2023-04-01-D-933

IQWiG Bericht Nr. 1591

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Luspatercept (Reblozyl®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Anstieg des Hämoglobingehaltes
 4. 3. 2. Transfusionen
 4. 3. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome
 4. 3. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Luspatercept (Reblozyl®) betrifft ein neues Anwendungsgebiet. Luspatercept wurde jetzt zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie bei Beta-Thalassämie. Der G-BA hat keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zur gleichen Bewertung. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Sub- gruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	beträchtlich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;

Unsere Anmerkungen sind:

- Standard bei Pat. mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie ist eine supportive Therapie mit Symptom-abhängiger Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Dem entspricht die für dieses Verfahren festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist BEYOND, eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie zum Vergleich von Luspatercept gegenüber Placebo.
- Luspatercept führte zur Steigerung des Hämoglobingehaltes, zur Senkung der Transfusionsfrequenz von Erythrozytenkonzentration und zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Luspatercept nicht signifikant gesteigert. Das Muster der Nebenwirkungen entspricht den bisherigen Erfahrungen.

Luspatercept ist eine Therapieoption bei Pat. mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie. Die individuelle Entscheidung zum Einsatz wird durch die klinische Symptomatik und die Transfusionshäufigkeit bestimmt.

2. Einleitung

Thalassämien gehören zu den Hämoglobinopathien. Sie sind eine klinisch und pathophysiologisch heterogene Gruppe meist autosomal rezessiv vererbter Erkrankungen, bei denen die Produktion des normalen Hämoglobins aufgrund einer reduzierten oder fehlenden Globinkettensynthese gestört ist. Je nach den involvierten Globingenen werden die Erkrankungen als α - oder β -Thalassämien bezeichnet. In Deutschland und Mitteleuropa sind vor allem die β -Thalassämien von Bedeutung und klinischer Relevanz [1, 2].

Die β -Thalassämien gehören weltweit zu den häufigsten monogenetischen hereditären Erkrankungen. Zu den Ländern mit einer hohen Prävalenz der β -Thalassämien gehören die Mittelmeerländer (v.a. Italien, Griechenland, Türkei, Albanien), die Staaten des Nahen und Mittleren Ostens (z. B. Iran, Irak, Afghanistan), des indischen Subkontinents, Südostasiens und Afrikas [3]. Dort liegt die Prävalenz von Anlageträgern zwischen 5 und 30%, mit regionalen Schwankungen auch innerhalb der jeweiligen Staaten. In Mitteleuropa ist die Zahl von Pat. und Anlageträgern in den letzten Jahrzehnten durch Migration erheblich gestiegen. Das zeigt u. a. eine große retrospektive Analyse von Laboraten des Ulmer Hämoglobin-Labors, nach denen im Jahr 2010 bereits mehr als 400.000 Träger einer Hämoglobinopathie

in Deutschland lebten [4, 5]. Zuverlässige Zahlen zur Prävalenz der behandlungsbedürftigen, β -Thalassämie liegen in Deutschland jedoch nicht vor.

Für die praktische Medizin erfolgt nach wie vor die Klassifizierung in die drei Grundtypen β -Thalassaemia minor (Trägerstatus), β -Thalassaemia intermedia (schwere Thalassämie ohne obligate Transfusionsnotwendigkeit) und β -Thalassaemia major (schwere Thalassämie mit regelmäßiger Transfusionsnotwendigkeit). Da einige Pat. mit einer Thalassaemia intermedia im Laufe ihres Lebens aus verschiedenen Gründen doch eine regelmäßige Transfusionstherapie unterschiedlichen Ausmaßes erhalten, wird in der aktuellen Literatur häufig zwischen transfusionsabhängiger (*transfusion-dependent thalassaemia* = TDT) und nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (*non-transfusion-dependent thalassaemia* = NTDT) unterschieden. TDT umfasst dabei sowohl die Thalassaemia major als auch die schwere Thalassaemia intermedia (mit Transfusionstherapie) [3, 6].

3. Stand des Wissens

Aktueller Standard bei Pat. mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie ist ein abwartendes Verhalten. Supportive Maßnahmen umfassen die Substitution von Folsäure und die Therapie einer Hämochromatose.

Allerdings sind diese Pat. mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie nicht asymptomatisch, sondern haben sich weitgehend an die niedrigeren Hämoglobin-Werte mit den damit verbundenen Einschränkungen der Belastbarkeit gewöhnt. Bei Absinken des Hämoglobingehaltes z.B. im Rahmen von Infektionen oder während einer Schwangerschaft werden Erythrozytenkonzentrate bedarfsabhängig gegeben. Mit der chronischen schweren Anämie sowie der zugrunde liegenden gesteigerten, aber ineffektiven Erythropoese ist darüber hinaus das Risiko schwerer Folgekomplikationen gegeben. Dazu gehören u.a. Lebererkrankung, extramedulläre Hämatopoese, Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus, Osteoporose, Hypogonadismus, Thrombose, pulmonale Hypertension. Retrospektive Analysen großer Kohorten zeigen, dass Pat. mit einem durchschnittlichen Hämoglobinwert von $> 10\text{g/dl}$ ein deutlich geringeres Langzeitmortalitäts- und mortalitätsrisiko tragen und dass mit jedem Hb-Anstieg um $1,5\text{ g/dl}$ die Zahl von Komplikationen um eine sinkt [7, 8].

Luspatercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das selektiv an Liganden der Transforming Growth Factor beta - (TGF beta)-Superfamilie bindet und dadurch den SMAD2-SMAD3-Signalübertragungsweg hemmt. Diese Hemmung fördert die Differenzierung erythroider Vorläuferzellen und steigert den Hämoglobingehalt im peripheren Blut. Luspatercept wird subkutan in 3-wöchigem Abstand verabreicht. Es ist bereits für die Behandlung der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie zugelassen [9].

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Luspatercept bei der nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Luspatercept bei nicht-transabhängiger Beta-Thalassämie

Erstautor / Jahr	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Hb-Anstieg ²	EK Transfusionsfreiheit ³
Taher, 2023 [10]	Beta-Thalassämie nicht-transfusionsabhängig	Placebo	Luspatercept	145	0 vs 77 ⁴ p < 0,0001	75,5 vs 93,8 ⁵ p = 0,121

¹ N – Anzahl Pat.; ² Hb-Anstieg – kontinuierlicher Hb-Anstieg um $\geq 1,0\text{ g/dL}$ über 12 Wochen; ³ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;

Aufgrund der Daten aus der BEYOND-Studie wurde Luspatercept von der EMA im März 2023 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Luspatercept

4. 1. Studien

Basis der frühen Nutzenbewertung ist BEYOND, eine multizentrische, internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie. Die Gesamtstudie umfasste 145 Pat. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Verum-Arms. Die Verteilung krankheitsrelevanter Parameter in den beiden Studienarmen ist weitgehend ausgeglichen. Die Rate splenektomierter Pat. war mit 53,1% im Placebo-Arm vs 35,4% im Kontrollarm deutlich unterschiedlich. Eine dadurch bedingte Verzerrung der Ergebnisse zugunsten von Luspatercept ist aus unserer Sicht nicht wahrscheinlich.

Die Datenbank wurde am 14. Februar 2023 geschlossen. Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].

4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie / Subgruppen

Der G-BA hat keine Subgruppe gebildet. Die ZVT mit bedarfsabhängiger Substitution von Erythrozytenkonzentraten entspricht den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften.

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Hämoglobingehalt

Primärer Endpunkt von BEYOND war die Anhebung des Hämoglobingehaltes, definiert als Anstieg um ≥ 1 g/dL über 12 Wochen im Zeitraum von Woche 13-24 nach Therapiebeginn. Dieser Endpunkt wurde bei 77% der Pat. unter Luspatercept erreicht, bei keinem Patienten im Placebo-Arm.

4. 3. 2. Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Transfusionsfreiheit war einer der sekundären Endpunkte von BEYOND. Erfasst wurde Transfusionsfreiheit zu verschiedenen Zeitpunkten und die Zeit bis zur ersten Transfusion. In allen Parametern fand sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Luspatercept.

4. 3. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität wurden mittels der Fragebögen SF-36v2, FACIT-F, NTDT-PRO, PGI-S und PGI-C erhoben. Hier zeigten sich zu Woche 48 beim FACIT-F Gesamtscore und sowohl beim somatischen als auch beim psychischen Summenscore von SF-36v2 keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Auch in der Hauptanalyse des krankheitsspezifischen Fragebogens NTDT-PRO waren die Ergebnisse in der Zeit bis zur ersten bewertungsrelevanten Verbesserung und Verschlechterung nicht unterschiedlich zwischen den beiden Studienarmen.

Signifikante Unterschiede fanden sich in NTDT-PRO zu Woche 24 bei den Parametern Müdigkeit/Schwäche und Kurzatmigkeit. Auch in PGI-S und PGI-C zeigte sich bei der Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik ein Unterschied zugunsten von Luspatercept.

4. 3. 4. Nebenwirkungen

Die Rate unerwünschter Ereignisse im Grad 3/4 lag im Luspatercept-etwas höher als im Placebo-Arm mit **28,1** vs **24,5**%. Häufigste Nebenwirkungen aller Schweregrade, die im Luspatercept- häufiger als im Placebo-Arm auftraten, waren Knochenschmerzen (35%), Kopfschmerzen (30%) und Gelenkschmerzen (29%). Thromboembolische Ereignisse traten nicht vermehrt auf.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht ist ausführlich. Bei den unerwünschten Ereignissen wird ein Fokus auf Unterschiede zwischen splenektomierten und nicht-splenektomierten Pat. gelegt. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Kombinationstherapie

Luspatercept wird nicht regelhaft in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Bei Pat. mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie führte Luspatercept in der BELIEVE-Studie zur signifikanten Senkung der Transfusionshäufigkeit [7]. Jetzt wurde die Wirksamkeit von Luspatercept bei nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie untersucht. Die Studie umfasst 145 Pat. mit einer 2:1 Randomisierung. Die Therapie mit Luspatercept führte zur Steigerung des Hb-Gehaltes, zur Senkung der Transfusionsfrequenz und zur Verbesserung einer Parameter der Lebensqualität. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zur Einordnung von Luspatercept zu diskutieren:

Endpunkte

Für die Abwägung von Nutzen und Schaden beim individuellen Pat. sind die untersuchten Veränderungen von Parametern der Lebensqualität entscheidend.

Sowohl für die Pat. als auch für das Gesundheitssystem ist die Reduktion der Transfusionsfrequenz von Erythrozytenkonzentraten relevant.

Der Endpunkt Hb-Anstieg ist gut messbar und für Pat. mit Beta-Thalassämie relevant. Aus Sicht von IQWiG und G-BA ist der Hb-Gehalt „nur“ ein Laborparameter, dessen Änderung nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. Wir möchten diesbezüglich dennoch noch einmal auf den oben genannten (s. Abs. 3.) Zusammenhang von Hb-Gehalt und Morbidität sowie Mortalität hinweisen, auch wenn dieser leider nur in retrospektiven Studien ermittelt wurde.

Splenektomie

Splenektomierte Pat. zeigten ein ebenso gutes Ansprechen auf Luspatercept wie nicht-splenektomierte Pat., allerdings zeigte sich bei der Analyse der unerwünschten Ereignissen ein geringerer Schaden bei splenektomierten Pat. Die Rate von Pat. nach Splenektomie war in BEYOND ungleich zwischen den beiden Armen verteilt mit einer Rate von >50% im Placebo-Arm. Wie bereits unter 4.1. ausgeführt, ist eine dadurch bedingte Verzerrung der Ergebnisse aus unserer Sicht nicht wahrscheinlich. Hervorzuheben ist, dass die Rate splenektomierter Pat. mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie in Deutschland wahrscheinlich deutlich niedriger als bei den Studienteilnehmern ist. Exakte Zahlen fehlen, jedoch vermutlich liegt der Anteil bei max. 20%.

Nebenwirkungen

Muster und Anzahl unerwünschter Ereignisse entspricht den bisherigen Erfahrungen mit Luspatercept. Die Schmerzen erfordern insbesondere zu Therapiebeginn ein abgestuftes Management, in der Regel nach dem WHO-Stufenschema.

Weiterhin hervorzuheben ist, dass Pat. zu Beginn und während der Behandlung auf Symptome und Anzeichen von Herden extramedullärer Blutung (EMH) oder auf durch EMH-Herde bedingte Komplikationen überwacht werden sollten, da es während der Behandlung zu einer Verschlimmerung dieser Herde und zu weiteren Komplikationen kommen kann [11].

7. Literatur

1. Cario H et al.: Beta Thalassämie, Onkopedia Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Mai 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@guideline/html/index.html>
2. AWMF S1-Leitlinie: Thalassämien. AWMF online. Januar 2023; <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/025-017>
3. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. Lancet 399: 2310-2324, 2022. DOI: [10.1016/s0140-6736\(22\)00536-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00536-0)
4. Cario H. Diagnostik und Therapie der alpha- und beta-Thalassämien. Dtsch Med Wochenschr. 147(19):1250-8, 2022. DOI: [10.1055/a-1767-8379](https://doi.org/10.1055/a-1767-8379)
5. Kohne E, Kleihauer E: Hämoglobinopathien - eine Langzeitstudie über vier Jahrzehnte. Dtsch Arztebl Int 107:65-71, 2010. DOI:[10.3238/arztebl.2010.0065](https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0065)
6. Farmakis D, Porter J, Taher A, et al. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. Hemasphere 6(8):e732, 2022. DOI: [10.1097/HS9.0000000000000732](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000732).
7. Musallam KM, Vitrano A, Meloni A et al. Risk of mortality from anemia and iron overload in non-transfusion-dependent β -thalassemia. Am J Hematol 97: E78-e80, 2022. DOI:10.1002/ajh.26428
8. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Variations in hemoglobin level and morbidity burden in non-transfusion-dependent β -thalassemia. Annals of hematology 100: 1903-1905, 2021. DOI: 10.1007/s00277-021-04456-5
9. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT et al.: A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. N Engl J Med 382:1219-1231, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1910182](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910182)
10. Taher AT, Cappellini MD, Kattamis A et al.: Luspatercept for the treatment of anaemia in non-transfusion-dependent β -thalassaemia (BEYOND): a phase 2, randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled trial. Lancet Haematol 9:e733-e744, 2022. DOI: [10.1016/S2352-3026\(22\)00208-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00208-3)
11. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_de.pdf

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Ferras Alashkar (Westdeutsches Tumorzentrum Essen, Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation, Essen), Prof. Dr. Holger Cario (Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinder-Hämatologie, -Onkologie & -Hämostaseologie, Ulm) und Dr. Anette Hoferer (Robert-Bosch-Krankenhaus, Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Stuttgart) erarbeitet.

