

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

5. September 2023

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

**Luspatercept
(Myelodysplastische Neoplasien, Neubewertung nach Fristablauf)**

veröffentlicht am 15. August 2023

Vorgangsnummer 2023-05-15-D-946

IQWiG Bericht Nr. 1610

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

Diese erneute Nutzenbewertung von Luspatercept (Reblozyl®) bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit transfusionsabhängiger Anämie bei Myelodysplastischen Neoplasien (MDS) wird nach Überschreitung der gesetzlich festgelegten Umsatzgrenze für seltene Erkrankungen durchgeführt. Luspatercept ist zugelassen zur Behandlung von Pat. mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund eines MDS mit Ringsideroblasten (MDS-RS), die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, und ein sehr niedriges, niedriges oder intermediäres Risiko zur Transformation in eine Akute Myeloische Leukämie (AML) haben. Im ersten Verfahren war ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgelegt worden. Auch in diesem erneuten Verfahren hat der G-BA keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. 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 in Kombination mit einer Chelattherapie	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;

Unsere Anmerkungen sind weitgehend identisch mit der Stellungnahme im ersten Verfahren:

- Standard in der Therapie der transfusionspflichtigen Anämie bei Pat. mit MDS-RS nach Versagen von Erythropoese-stimulierenden Faktoren (ESF) ist die regelmäßige Gabe von Erythrozytenkonzentraten. Dem entspricht die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). Die Ergänzung der ZVT mit einer „obligaten“ Gabe von Eisenchelatoren entspricht nicht der Versorgung, in der Zulassungsstudie wurden Eisenchelatoren bei etwa 50% der Pat. eingesetzt.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Luspatercept ist MEDALIST, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Pat. wurden 2:1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert.
- Luspatercept führte zu einer signifikanten Senkung der Transfusionslast.
- Die Lebensqualität wurde durch Luspatercept nicht verbessert.
- Die Nebenwirkungsrate ist unter Luspatercept erhöht. Häufiger unter Luspatercept auftretende Nebenwirkungen sind u. a. Fatigue, Diarrhoe und Übelkeit.

Luspatercept führt zu einem Anstieg des Hämoglobingehaltes und zur Reduktion der Transfusionsbedürftigkeit. Der von den behandelnden ÄrztInnen erlebte Gewinn an Lebensqualität wird durch die in der Zulassungsstudie eingesetzten Fragebögen nicht erfasst. Ebenfalls nicht erfasst wird der nachhaltige Einfluss auf die Reduktion der sekundären Hämochromatose sowie die Schonung der wertvollen Ressource der Erythrozytenkonzentrate.

Pat. mit MDS-RS (<5% KM-Blasten, ≥15% Ringsideroblasten im KM bzw. ≥5% Ringsideroblasten im KM und Mutation von SF3B1) und einer transfusionsbedürftigen Anämie sollten mit Luspatercept behandelt werden, wenn Sie auf ESF nicht angesprochen haben oder keine hohe Wahrscheinlichkeit des Ansprechens aufweisen.

2. Einleitung

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle, die durch Dysplasien von Blut- und Knochenmarkzellen mit hämatopoietischer Insuffizienz und erhöhtem Risiko der Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie gekennzeichnet sind. Leitbefund ist meist eine Anämie, oft auch Bi- oder Panzytopenie [1].

Die MDS zählen mit einer Inzidenz von ca. 4-5/100.000 Einwohnern pro Jahr zu den häufigsten malignen hämatologischen Erkrankungen [2]. Im Alter über 70 Jahre steigt die Inzidenz auf >30/100.000 an. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 75 Jahren, Frauen sind etwas seltener betroffen als Männer.

Die Diagnostik aus dem peripheren Blut und die zyto-histo-morphologische Knochenmarkdiagnostik in Kombination mit der Zytogenetik stellen den aktuellen Goldstandard in der MDS-Diagnostik dar. Risikoscores wie der IPSS und der IPSS-R erlauben eine Abschätzung der Prognose der Pat. hinsichtlich ihres Gesamtüberlebens und des Risikos einer Progression in eine akute myeloische Leukämie (AML) [3]. Das meist fortgeschrittene Alter und die häufigen Komorbiditäten der Pat. einerseits sowie die Therapietoxizität und oft unbefriedigenden Ansprechraten der konventionellen Therapieansätze andererseits stellen eine komplexe Herausforderung an das Management von MDS-Pat. dar.

3. Stand des Wissens

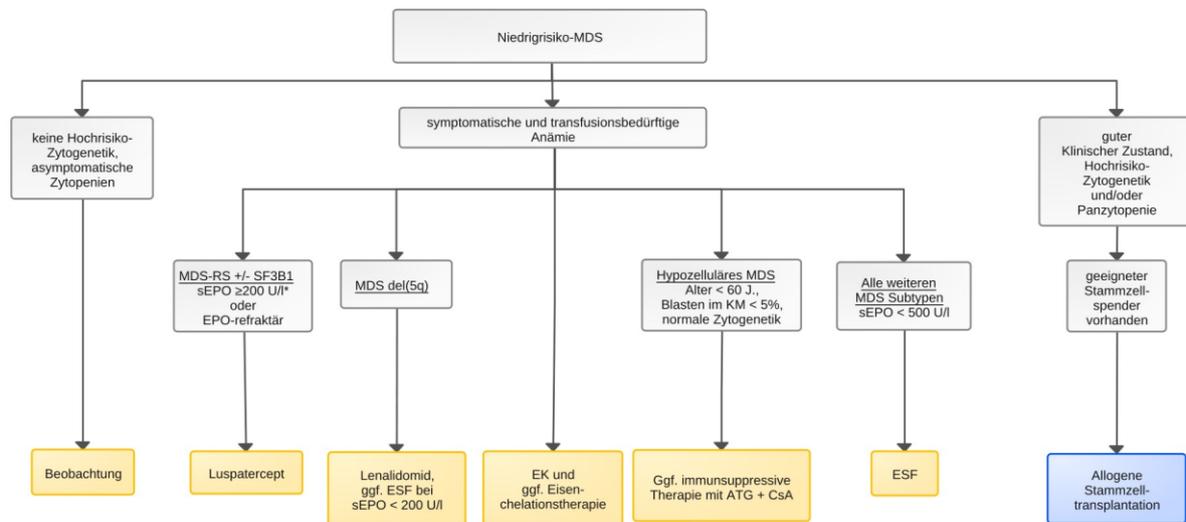
Die Therapiemöglichkeiten sollten immer auf den Pat. individuell abgestimmt sein mit dem Ziel des Gewinns an Lebensqualität und Lebenszeit. Seit der Zulassungsstudie zu Luspatercept hat sich die Klassifikation geändert. Die traditionell den MDS zugeordneten Typen werden in der aktuellen WHO-Klassifikation in 2 große Gruppen eingeteilt [4]. Neben den reinen MDS wird eine Gruppe von gemischten myelodysplastisch-myeloproliferativen Neoplasien abgegrenzt. Der von der akuten Leukämie diskriminierende Blastenanteil liegt in Blut und Knochenmark bei 20%. Der bis 2022 alleinig anwendbare Prognosescore für die MDS (IPSS-R) umfasst jedoch weiterhin Pat. mit bis zu 30% Blasten [3]. Für eine klare Diagnosestellung und Therapieentscheidung beim MDS ist eine Chromosomenanalyse und ein Screening auf somatische Mutationen unerlässlich, weil nur damit die Prognose des Pat. so gut als möglich bestimmt werden kann.

Den Vorschlägen der WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2022 liegt ein neues Prinzip zugrunde, nämlich die Einteilung der MDS in morphologisch definierte und genetisch definierte Typen [4]. Zudem wurden drei neue MDS-Typen erstmals als eigenständige Entitäten definiert. Andere Typen wurden unverändert aus den alten WHO-Klassifikationen übernommen. Periphere Zellzahlen haben nun weniger Gewicht in der Klassifikation.

Ein Algorithmus für die Therapie von Pat. mit MDS und sehr niedrigem, niedrigem und intermediärem Risiko ist in [Abbildung 1](#) dargestellt [1].

Abbildung 1: Therapie bei Myelodysplastischem Syndrom (Niedrigrisiko)

Therapie bei Myelodysplastischen Neoplasien (Niedrigrisiko)



Legende:

— palliativ, — kurativ.

MDS-RS: MDS mit Ringsideroblasten; SF3B1+ (positiv): Mutation im SF3B1-Gen, SF3B1- (negativ): keine Mutation im SF3B1-Gen (Wildtyp); sEPO: Erythropoetinspiegel im Serum; ATG: Antithymozyten globulin, CsA: Cyclosporin. ESF: Erythropoese stimulierende Faktoren

Ein Pathomechanismus in Knochenmarkszellen beim MDS ist die gesteigerte Aktivierung des SMAD2-SMAD3-Signalübertragungswegs. Luspatercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das selektiv an Liganden der Transforming Growth Factor beta - (TGF beta)-Superfamilie bindet und dadurch SMAD2-SMAD3-Signalübertragungswegs hemmt. Diese Hemmung fördert die Differenzierung erythroider Vorläuferzellen und steigert den Hämoglobingehalt im peripheren Blut. Damit bietet Luspatercept eine neue Option zur Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie. Luspatercept besteht aus der modifizierten extrazellulären Domäne des humanen Aktivinrezeptors Typ IIB, gekoppelt an die humane IgG1 Fc Domäne.

Daten randomisierter Studien zu Luspatercept sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 4: Luspatercept bei Niedrigrisiko-MDS

Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Transfusionsfreiheit ²		ÜL ³ (HR ⁴)
					24 Wochen	Studienende	
Fenaux, 2020 [5], Dossier	MDS Niedrigrisiko transfusions- abhängig	Placebo	Luspatercept	229	1,3 vs 13,1 10,19 ⁶ p = 0,024	2,6 vs 20,3 7,30 ⁶ p = 0,004	n.e. vs 200 ⁷ n. s. ⁹

¹ N – Anzahl Pat.; ² Transfusionsfreiheit – Rate transfusionsunabhängiger Pat. ≥24 Wochen, in %; ³ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Wochen; ⁴ HR – Hazard Ratio; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ n. e. – Median nicht erreicht; ⁸ n. s. – nicht signifikant;

Auf der Basis dieser Daten wurde Luspatercept von der FDA im April 2020, von der EMA im Juni 2020 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Luspatercept

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie festgelegt.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist MEDALIST, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Studie begann im Februar 2016. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. In die Studie wurden 229 Niedrigrisiko-MDS-Pat. mit transfusionspflichtiger Anämie aufgenommen. Pat. hatten bereits Erythropoese stimulierenden Faktoren (ESF) erhalten (95,2% der Pat.) oder waren dafür nicht geeignet (4,8% der Pat.). Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Luspatercept-Arms. Die Risikogruppen nach dem IPPS-R Score teilen sich folgendermaßen auf:

- sehr niedrig 24 Pat. (10,5%)
- niedrig 166 Pat. (72,5%)
- intermediär 38 Pat. (16,6%)
- hoch 1 Pat. (0,4%)

Studienende war im November 2020. Die Daten dieser Phase-III-Studie wurden als Primärpublikation in einem Peer-Review-Journal veröffentlicht, ergänzt durch längere Follow-Up- und Post-Hoc-Analysen [5-9].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in Studien bei Pat. mit MDS. Luspatercept führt in den bisherigen Auswertungen nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit, allerdings war die Rate von Ereignissen beim letzten Datenschnitt mit 30,1% relativ niedrig.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Transfusionsfreiheit

Die Transfusionsfreiheit war primärer Endpunkt von MEDALIST. Dieser Endpunkt lag über den ganzen Studienverlauf im Luspatercept-Arm signifikant höher als im Placebo-Arm. Über 16 Wochen lag der Unterschied bei **8** vs **31**%.

4. 3. 2. 2. Transfusionslast

Im Luspatercept-Arm sank die mittlere Zahl von Erythrozytenkonzentraten (EK) über den initialen Studienzeitraum von 24 Wochen um 4,87 EK, während sie im Placebo-Arm mit einem Mittelwert von 1,00 EK leicht anstieg.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-reported outcome (PRO)

Daten zur Lebensqualität und zum PRO wurden mittels der validierten Fragebogen EORTC-QLQ-C30 und QoL-E erhoben. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Raten unerwünschter Ereignisse aller Schweregrade aus der Primärpublikation sind in Tabelle 3 dargestellt [5].

Table 3. Adverse Events Occurring in at Least 10% of Patients.*

Event	Luspatercept (N=153)		Placebo (N=76)	
	Any Grade	Grade 3	Any Grade	Grade 3
	<i>number of patients with event (percent)</i>			
General disorder or administration-site condition				
Fatigue	41 (27)	7 (5)	10 (13)	2 (3)
Asthenia	31 (20)	4 (3)	9 (12)	0
Peripheral edema	25 (16)	0	13 (17)	1 (1)
Gastrointestinal disorder				
Diarrhea	34 (22)	0	7 (9)	0
Nausea†	31 (20)	1 (1)	6 (8)	0
Constipation	17 (11)	0	7 (9)	0
Nervous system disorder				
Dizziness	30 (20)	0	4 (5)	0
Headache	24 (16)	1 (1)	5 (7)	0
Musculoskeletal or connective-tissue disorder				
Back pain†	29 (19)	3 (2)	5 (7)	0
Arthralgia	8 (5)	1 (1)	9 (12)	2 (3)
Respiratory, thoracic, or mediastinal disorder				
Dyspnea†	23 (15)	1 (1)	5 (7)	0
Cough	27 (18)	0	10 (13)	0
Infection or infestation				
Bronchitis†	17 (11)	1 (1)	1 (1)	0
Urinary tract infection†	17 (11)	2 (1)	4 (5)	3 (4)
Injury, poisoning, or procedural complication: fall	15 (10)	7 (5)	9 (12)	2 (3)

* Adverse events during the trial were not adjusted for treatment exposure.

† At least one serious adverse event occurred: nausea (in one patient receiving luspatercept), back pain (in three receiving luspatercept), dyspnea (in one receiving luspatercept), bronchitis (in one receiving luspatercept), and urinary tract infection (in one receiving placebo).

Nebenwirkungen aller Schweregrade, die im Luspatercept- häufiger als im Placebo-Arm auftraten, waren Fatigue (27%), Diarrhoe (22%), Asthenie (20%), Übelkeit (20%), Schwindel (20%) und Rückenschmerzen (19%). Die Rate von Therapieabbrüchen liegt in beiden Studienarmen bei jeweils 8%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des G-BA ist detailliert. Die Senkung der Transfusionslast wird mittels der eigenen Methodik nicht hoch bewertet.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Kombinationstherapie

Luspatercept wird nicht regelhaft in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Unsere Einschätzung hat sich seit dem ersten Verfahren nicht geändert.

Bei Pat. mit myelodysplastischen Syndromen besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Im Vordergrund bei Pat. mit MDS-RS und transfusionspflichtiger Anämie stehen die Symptome der Blutarmut mit Einschränkung der Lebensqualität, die Belastungen durch die regelmäßig erforderlichen Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten und die Eisenüberladung im Vordergrund. Letztere macht bei vielen dieser Pat. eine Behandlung mit Eisenchelatoren erforderlich. Die Rate der gleichzeitigen mit Eisenchelatoren behandelten Pat. lag in MEDALIST bei etwa 50%.

Der klinische Effekt von Luspatercept bei dieser heterogenen Gruppe von Pat. mit „Niedrigrisiko-“ MDS ist eindeutig. Bei etwa einem Drittel der Pat. wird Transfusionsunabhängigkeit erreicht, der Effekt ist statistisch signifikant gegenüber Placebo. Pat. mit einem guten Ansprechen und einer Transfusionsunabhängigkeit über >8 Wochen haben eine längere Lebenserwartung [9]. Die Lebensqualität der Pat. wurde durch die Reduktion der Transfusionsfrequenz nicht messbar verbessert. Hier ist allerdings die Sensitivität der eingesetzten Messinstrumente zu diskutieren.

In Post-Hoc-Analysen wurden weitere positive Effekte von Luspatercept beobachtet:

- Anstieg der Zahl von neutrophilen Granulozyten und von Thrombozyten [6]
- Erreichen einer Transfusionsunabhängigkeit im weiteren Therapieverlauf bei Pat. mit initial niedrigem Transfusionsbedarf [7].
- Ein Überlebensvorteil für Patienten, die eine Transfusionsfreiheit erreichten [9].

Zusammenfassend führt Luspatercept bei Pat. mit MDS-RS und transfusionsabhängiger Anämie nach Versagen einer ESF-Therapie zu einer signifikanten Reduktion des Transfusionsbedarf mit Erythrozytenkonzentraten über einen individuell variablen Zeitraum.

7. Literatur

1. Hofmann WK et al.: Myelodysplastische Syndrome. ONKOPEDIA Gemeinsame Leitlinien von DGHO, OeGHO und SGH+SSH, Oktober 2020.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds/@@guideline/html/index.html>
2. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C et al.: Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. Leuk Res 35:1591-1596, 2011. DOI: 10.1016/j.leukres.2012.04.006
3. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al.: Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 120:2454-2465, 2012. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP et al.: International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood 140:1200-1228, 2022. DOI:10.1182/blood.2022015850
5. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ et al.: Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 382:140-151, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1908892

6. Garcia-Manero G, Mufti GJ, Fenaux P et al.: Neutrophil and platelet increases with luspatercept in lower-risk MDS: secondary endpoints from the MEDALIST trial. *Blood* 139:624-629, 2022. DOI: [10.1182/blood.2021012589](https://doi.org/10.1182/blood.2021012589)
7. Germing U, Fenaux P, Platzbecker U et al.: Improved benefit of continuing luspatercept therapy: sub-analysis of patients with lower-risk MDS in the MEDALIST study. *Ann Hematol* 102:311-321, 2023. DOI: [10.1007/s00277-022-05071-8](https://doi.org/10.1007/s00277-022-05071-8)
8. Zeidan AM, Platzbecker U, Garcia-Manero G et al.: Longer-term benefit of luspatercept in transfusion-dependent lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Blood* 140:2170-2174, 2022. DOI: [10.1182/blood.2022016171](https://doi.org/10.1182/blood.2022016171)
9. Platzbecker U, Santini V, Komrokji RS et al.: Long-term utilization and benefit of luspatercept in transfusion-dependent, erythropoiesis-stimulating agent-refractory or -intolerant patients with lower risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Leukemia*, in press
10. Platzbecker U, Della Porta G, Santini V et al.: Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 402:373-385, 2023. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)00874-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00874-7)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Wolf-Karsten Hofmann (Universität Heidelberg, III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim) und Prof. Dr. Uwe Platzbecker (Universitätsklinikum Leipzig, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Leipzig) erarbeitet.