

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
(transfusionsabhängige Beta-Thalassämie, Neubewertung nach Fristablauf)**

**veröffentlicht am 15. August 2023
Vorgangsnummer 2023-05-15-D-945
IQWiG Bericht Nr. 1612**

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 Beta-(β)-Thalassämie (TDT) wird nach Überschreitung der gesetzlich festgelegten Umsatzgrenze für seltene Erkrankungen durchgeführt. 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	nicht quantifizierbar	Hinweis	nicht belegt	-

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;

Unsere Anmerkungen sind, in weitgehender Übereinstimmung mit der Stellungnahme im ersten Verfahren:

- Standard in der Therapie der TDT vor der Einführung von Luspatercept war die regelmäßige Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie. Dem entspricht die zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Luspatercept ist BELIEVE, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Pat. wurden 2:1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert.
- Luspatercept führte bei etwa zwei Drittel der Pat. zur Reduktion der Transfusionslast um $\geq 33\%$.
- Die Lebensqualität wurde durch Luspatercept nicht verbessert.
- Die Rate des Auftretens schwerer Nebenwirkungen lag unter Luspatercept signifikant höher als im Placebo-Arm. Häufiger unter Luspatercept auftretende Nebenwirkungen sind u. a. Rückenschmerzen, Übelkeit und Schwindel.
- Luspatercept selbst wird nicht in einer fixen Kombination mit einer Chelattherapie gegeben. Die Chelattherapie wird unabhängig von Luspatercept zur Therapie der sekundären Häm siderose eingesetzt. Luspatercept kann langfristig zur Senkung der Eisenbelastung und damit des Bedarfs an Chelatoren beitragen.

Luspatercept führt zu einer signifikanten Reduktion der Transfusionslast bei Pat. mit TDT.

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 Alpha (α) - oder Beta (β) -

Thalassämien bezeichnet. In Deutschland und Mitteleuropa sind vor allem die Beta-Thalassämien von Bedeutung und klinischer Relevanz [1, 2].

Die Beta-Thalassämien gehören weltweit zu den häufigsten monogenetischen hereditären Erkrankungen. Zu den Ländern mit einer hohen Prävalenz der Beta-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 Labordaten 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, Beta-Thalassämie liegen in Deutschland jedoch nicht vor.

Für die praktische Medizin erfolgt nach wie vor die Klassifizierung in die drei Grundtypen Beta-Thalassaemia minor (Trägerstatus), Beta-Thalassaemia intermedia (schwere Thalassämie ohne obligate Transfusionsnotwendigkeit) und Beta-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

Die allogene Transplantation mit hämatopoetischen Stammzellen (SZT) eines HLA-identischen Familien- oder Fremdspenders ist derzeit die einzige allgemeine, kurative Therapie bei Pat. mit TDT [1, 2, 7]. Die Mehrzahl der Pat. wird im Kindesalter transplantiert.

Eine neue Option für einen Teil der Pat. mit TDT ist die kausale Behandlung durch additive Gentherapie unter Verwendung selbst-inaktivierender Lentiviren [8, 9]. Das erste zugelassene Präparat war Betibeglogene Autotemcel (Zynteglo®), es wurde zwischenzeitlich vom pharmazeutischen Unternehmer aus wirtschaftlichen Gründen vom Markt genommen. Weitere gentherapeutische Ansätze u. a. auf der Basis der CRISPR-Technologie werden für die Zulassung vorbereitet [10].

Bei der Mehrzahl vor allem der erwachsenen Pat. mit TDT steht die Behandlung der Anämie im Vordergrund. Ziel ist die Behebung der Anämie und ihrer Folgen sowie die Unterdrückung der eigenen ineffektiven Erythropoese. Bei Pat. mit TDT beginnt die Transfusionstherapie im Säuglingsalter, bei Pat. mit NTDT in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf.

Indikationen für den Beginn der Transfusionsbehandlung bei TDT sind

- wiederholtes Absinken des Hämoglobinwert <8 g/dl
- Hämoglobinwert >8 g/dl und Anämie-Symptome und / oder weitere Manifestationen, z. B. Ge-deihstörung, ossäre Veränderungen, ausgeprägte Hepatosplenomegalie

Ziele der regelmäßigen Transfusionstherapie sind

- Basis-Hämoglobinwert 9,5-10 g/dl (bei kardialen Problemen mind. 10 g/dl)
- posttransfusioneller Hämoglobinwert 13 - 13,5 g/dl (bei 3-wöchigem Transfusionsintervall)

Eine kritische Langzeitkomplikation von Pat. mit TDT/NTDT ist die sekundäre Hämosiderose. Daher ist bei Pat. mit TDT regelhaft eine Eisenelimination mittels Chelattherapie zusätzlich zur Transfusionsbehandlung erforderlich.

Ein Pathomechanismus in Knochenmarkszellen bei der Beta-Thalassämie ist die gesteigerte Aktivierung des SMAD2/3-Signalübertragungswegs. Luspatercept ist ein rekombinates Fusionsprotein, das selektiv an Liganden der Transforming Growth Factor beta - (TGF- β)-Superfamilie bindet und dadurch SMAD2/3-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 Aktinrezeptors Typ IIB, gekoppelt an die humane IgG1 Fc Domäne.

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

Tabelle 2: Luspatercept bei transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie (TDT)

Erstautor / Jahr	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Transfusionsfreiheit ²		Mortalität ³
					≤33%	≤50%	
Cappellini, 2020 [11], Dossier	Beta-Thalassämie transfusionsabhängig	Placebo	Luspatercept	336	2,7 vs 37,5 ⁵ 14,01 ⁶ p < 0,001	0,9 vs 15,2 16,98 ⁶ p < 0,001	1 vs 4 ⁷ n. s. ⁷

¹ N – Anzahl Pat.; ² Transfusionsfreiheit – Rate von Pat. mit Reduktion der Transfusionslast über 24 Wochen, in %; ³ Mortalität – Anzahl von Todesfälle bis zum Studienende; ⁴ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁵ Relatives Risiko für Neue Therapie; ⁶ n. s. – nicht signifikant

Auf der Basis dieser Daten war Luspatercept in dieser Indikation von der FDA im April 2020, von der EMA im Juni 2020 zugelassen worden.

4. Dossier und Bewertung von Luspatercept

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status hatte der G-BA im ersten Verfahren keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standardtherapie bei Pat. mit transfusionspflichtiger Beta-Thalassämie ist die regelmäßige Gabe von Erythrozytenkonzentraten.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist BELIEVE, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Studie begann im Mai 2016. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. In die Studie wurden 336 Beta-Thalassämie-Pat. mit transfusionspflichtiger Anämie aufgenommen. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Luspatercept-Arms.

Der finale Datenschnitt erfolgte im Januar 2021. Die Daten dieser Phase-III-Studie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [11].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben

Die Gesamtüberlebenszeit ist kein sinnvoller Studienendpunkt bei diesen Pat. mit β -Thalassämie. Auch transfusionsabhängige Pat. können bei guter Compliance und konsequenter Therapie mit Eisenchelatoren das hohe Erwachsenenalter erreichen.

Das mediane Alter der Studienpatienten lag bei 30 Jahren. Die Transfusionsabhängigkeit bestand im Median seit dem 2. Lebensjahr.

Im Lauf der Studie starben 5 der 336 Studienpat. Eine genaue Beschreibung der Todesursachen fehlt im Dossier.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Transfusionslast

Die Reduktion der EK-Transfusionslast um $\geq 33\%$ über 12 Wochen war primärer Endpunkt von BELIEVE. Dieser Endpunkt war auch Inhalt der frühen Nutzenbewertung im Jahr 2020.

Jetzt werden der Schwerpunkt auf die Senkung der EK-Transfusionslast um mindestens 33% über 24 Wochen gelegt. Dieser Endpunkt wurde Luspatercept-Arm bei 37,5% der Pat. erreicht. Die Rate im Placebo-Arm lag bei 24,1 bzw. 2,7%.

Eine Reduktion der EK-Transfusionslast um $\geq 50\%$ über 24 Wochen wurde bei 15,2% der Pat. unter Luspatercept erreicht.

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

Daten zur Lebensqualität und zum PRO wurden mittels der validierten Fragebogen SF-36 und TranQoL erhoben. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Publierte Daten deuten allerdings daraufhin, dass Pat. mit Ansprechen auf Luspatercept eine Verbesserung der Lebensqualität haben [12].

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 lag mit **29,1** vs **15,6%** unter Luspatercept signifikant höher als im Placebo-Arm. Die Daten im Dossier des pU liegen etwas niedriger als in der Primärpublikation (**23,8** vs **13,8%**) [11]. Nebenwirkungen aller Schweregrade, die im Luspatercept-häufiger als im Placebo-Arm auftraten, waren Rückenschmerzen, Übelkeit, Schwindel und Hyperurikämie. Die Rate von Therapieabbrüchen war im Luspatercept-Arm höher als in der Kontrolle (**4,0** vs **0,9%**).

5. Bericht des IQWiG

Der Bericht des G-BA ist detailliert. In den Analysen wird keine signifikante Reduktion der Transfusionslast errechnet. Die Anzahl der Pat. mit signifikanter Senkung der Transfusionslast und mit Transfusionsfreiheit wird in der Gesamtbewertung nicht berücksichtigt.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

6. Kombinationstherapie

Luspatercept wird nicht regelhaft in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt. Die Therapie mit Luspatercept führt zu einer Senkung der Ferritin-Konzentration und auch zu einer Senkung des Bedarfs an Eisenchelatoren [13-15].

7. Ausmaß des Zusatznutzens

Unsere Einschätzung des Wertes von Luspatercept hat sich in den vergangenen 3 Jahren nicht grundlegend geändert.

Bei Beta-Thalassämie-Pat. mit transfusionspflichtiger Anämie besteht weiterhin ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Im Vordergrund bei diesen Pat. 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 allen Pat. eine Behandlung mit Eisenchelatoren erforderlich. Auch diese Behandlung ist mit belastenden Nebenwirkungen assoziiert.

Der klinische Effekt von Luspatercept bei Beta-Thalassämie-Pat. mit Reduktion der Transfusionslast ist eindeutig. Der Anteil von Pat. mit kontinuierlichem Ansprechen im angestrebten Ausmaß sinkt allerdings bei Betrachtung längerer Behandlungsintervalle. Bei einem Teil dieser Pat. werden längere Phasen mit stark reduzierter Transfusionslast von solchen mit geringerer Reduktion unterbrochen. Eine regelmäßige Überprüfung der anhaltenden Reduktion der Transfusionslast im Vergleich zur Situation vor Therapiebeginn ist daher im Verlauf der Behandlung mit Luspatercept zu empfehlen. Im für diese Fragestellung relativ kurzen Studienzeitraum wurde die Lebensqualität der Pat. durch die Reduktion der Transfusionsfrequenz nicht messbar verbessert. Inwiefern sich dies bei Betrachtung längerer Zeiträume anders darstellt, kann auf der Basis der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden.

Die Senkung der Transfusionslast ist ein patientenrelevanter Endpunkt, dem aus klinisch hämatologischer Sicht eine große Bedeutung zukommt. Das wurde bereits im ersten Verfahren intensiv diskutiert. Der Bericht des IQWiG geht hinter diesen Diskussionsstand zurück.

Neben der Senkung der Eisenbelastung und der Entlastung der Pat. führt die Senkung der Transfusionsbedürftigkeit zu Einsparung der wichtigen Resource „Erythrozytenkonzentrat“.

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. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U et al.: Hemopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia: A Report From the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. Bone Marrow Transplant 51:536-541, 2016. DOI: [10.1038/bmt.2015.293](https://doi.org/10.1038/bmt.2015.293)
8. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, et al.: Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. N Engl J Med 378:1479-1493, 2018. DOI:[10.1056/NEJMoa1705342](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705342)

9. Locatelli F, Thompson AA, Kwiatkowski JL et al.: Betibeglogene Autotemcel Gene Therapy for Non- β^0/β^0 Genotype β -Thalassemia. *N Engl J Med* 386:415-427, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2113206](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2113206)
10. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD et al.: CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. *N Engl J Med* 384:252-260, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2031054](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031054)
11. 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)
12. Cappellini MD, Taher AT, Piga A et al.: Health-related quality of life in patients with β -thalassemia: Data from the phase 3 BELIEVE trial of luspatercept. *Eur J Haematol* 111:113-124, 2023. DOI: [10.1111/ejh.13975](https://doi.org/10.1111/ejh.13975)
13. Porter J, Cappellini MD, Coates T et al.: Effects of Luspatercept on Iron Overload and Impact on Responders to Luspatercept: Results from the BELIEVE Trial. *Blood* 134:2245, 2019. DOI: 10.1182/blood-2019-122561
14. Hermine O, Cappellini MD, Taher AT et al.: Longitudinal Effect of Luspatercept Treatment on Iron Overload and Iron Chelation Therapy (ICT) in Adult Patients (Pts) with β -Thalassemia in the BELIEVE Trial. *Blood* 136:47-48, 2021. DOI: 10.1182/blood-2020-136517
15. Effect of Luspatercept on Red Blood Cell (RBC) Transfusion Burden, Iron Chelation Therapy (ICT), and Iron Overload in Adults with Transfusion-Dependent β -Thalassemia (TDT) from the BELIEVE Trial: A Long-Term Analysis. <https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/Paper156985.html>

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.