

**Luspatercept** (neues Anwendungsgebiet:  $\beta$ -Thalassämie, nicht-transfusionsabhängige Anämie)

Beschluss vom: 21. September 2023  
In Kraft getreten am: 21. September 2023  
BAnz AT 24.10.2023 B1

gültig bis: unbefristet

**Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Februar 2023):**

Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.

**Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. September 2023):**

Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.

**1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von  $\beta$ -Thalassämie

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Luspatercept gegenüber einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie:**

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

### Erwachsene mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von $\beta$ -Thalassämie

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie  | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung   |
|--|---|---|
| Mortalität   | ↔                                       | Es traten keine Todesfälle auf.   |
| Morbidität   | ↑↑                                      | Vorteile bei Müdigkeit/Schwäche, Kurzatmigkeit und der $\beta$ -Thalassämie bedingten Symptomatik.  |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität   | ↔                                       | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.  |
| Nebenwirkungen   | ↑                                       | Vorteil im Endpunkt schwerwiegende UE (SUE) getragen durch die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit vorhergehender Splenektomie; im Detail Nachteil in dem UE Knochenschmerzen. |
| Erläuterungen:<br>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied<br>∅: Es liegen keine Daten vor.<br>n. b.: nicht bewertbar |   |   |

#### Doppelblinde, randomisierte Phase III-Studie BEYOND:

- Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) vs. Placebo + BSC
- Datenschnitt vom 14.09.2020

#### Mortalität

| Endpunkt                             | Luspatercept + BSC |   | Placebo + BSC |   | Intervention vs. Kontrolle                     |
|--------------------------------------|--------------------|---|---------------|---|--|
|                                      | N                  | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N             | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> |
| <b>Gesamt mortalität<sup>b</sup></b> |                    |   |               |   |  |
|                                      | 96                 | 0 (0)   | 49            | 0 (0)   | n. b.  |

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-20) und dem Addendum (A23-80) sofern nicht anders indiziert.

## Morbidität

| Endpunkt   | Luspatercept + BSC |   | Placebo + BSC |   | Intervention vs. Kontrolle                              |
|--|--------------------|---|---------------|---|---|
|  | N                  | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N             | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>          |
| <b>Symptomatik (NTDT-PRO) - Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung zu Woche 24</b> |                    |   |               |   |   |
| Müdigkeit/Schwäche <sup>c</sup>  | 76                 | 27 (35,5)                                     | 39            | 7 (17,9)                                      | 2,06<br>[1,02; 4,17]<br>0,043                           |
| Kurzatmigkeit <sup>c</sup>   | 76                 | 21 (27,6)                                     | 39            | 4 (10,3)                                      | 2,87<br>[1,09;7,59]<br>0,033                            |
| <b>β-Thalassämie bedingte Symptomatik - Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung</b> |                    |   |               |   |   |
| PGIS – Veränderung zu Woche 24 <sup>c</sup>  | 76                 | 23 (30,3)                                     | 39            | 4 (10,3)                                      | 3,08<br>[1,19; 7,95]<br>0,020                           |
| PGIC – Veränderung zu Woche 48 <sup>d</sup>  | 73                 | 38 (52,1)                                     | 40            | 3 (7,5)                                       | 7,08<br>[2,29; 21,87]<br>0,001                          |
| <b>Transfusionsvermeidung zu Woche 48 (ergänzend dargestellt)</b>                              |                    |   |               |   |   |
|  | 96                 | 81 (84,4) <sup>k</sup>                        | 49            | 30 (61,2) <sup>k</sup>                        | 1,36<br>[1,08; 1,72]<br>0,009                           |
|  | N                  | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N             | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>i</sup> p-Wert <sup>j</sup> |
| <b>Gesamthospitalisierung</b>  |                    |   |               |   |   |
|  | 96                 | n. e.<br>[125,29; n. b.]<br><br>16 (16,7)     | 49            | n. e.<br>[84,71; n. b.]<br><br>12 (24,5)      | 0,50<br>[0,23; 1,08]<br>0,070                           |

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Endpunkt  | Luspatercept + BSC |   | Placebo + BSC |   | Intervention vs. Kontrolle                     |
|---|--------------------|---|---------------|---|--|
|   | N                  | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N             | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> |
| <b>FACIT-F- Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung zu Woche 48</b>      |                    |   |               |   |  |
| Gesamtscore <sup>e</sup>  | 74                 | 9 (12,2)                                      | 40            | 1 (2,5)                                       | 4,99<br>[0,67; 36,94]<br>0,116                 |
| Subskalen (ergänzend dargestellt)   |                    |   |               |   |  |
| Physisches Wohlbefinden   | 74                 | 8 (10,8)                                      | 40            | 1 (2,5)                                       | 4,43<br>[0,59; 33,41]                          |
| Soziales/familiäres Wohlbefinden  | 74                 | 8 (10,8)                                      | 40            | 4 (10,0)                                      | 1,10<br>[0,36; 3,31]                           |
| Emotionales Wohlbefinden  | 74                 | 9 (12,2)                                      | 40            | 3 (7,5)                                       | 1,66<br>[0,51; 5,43]                           |
| Funktionelles Wohlbefinden  | 74                 | 5 (6,8)                                       | 40            | 1 (2,5)                                       | 2,77<br>[0,33; 23,02]                          |
| FACT-G Gesamtscore  | 74                 | 5 (6,8)                                       | 40            | 1 (2,5)                                       | 2,77<br>[0,35; 22,04]                          |
| Fatigue-spezifische Skala   | 74                 | 17 (23,0)                                     | 40            | 4 (10,0)                                      | 2,35<br>[0,88; 6,28]                           |
| <b>SF-36v2 - Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung zu Woche 48</b> |                    |   |               |   |  |
| körperlicher Summenscore (PCS) <sup>f</sup>   | 73                 | 5 (6,8)                                       | 39            | 2 (5,1)                                       | 1,31<br>[0,27; 6,26]<br>0,736                  |
| psychischer Summenscore (MCS) <sup>g</sup>  | 73                 | 11 (15,1)                                     | 39            | 1 (2,6)                                       | 5,93<br>[0,79; 44,22]<br>0,083                 |

## Nebenwirkungen<sup>h</sup>

| Endpunkt   | Luspatercept + BSC |  | Placebo + BSC |  | Intervention vs. Kontrolle                                 |
|--|--------------------|--|---------------|--|--|
|  | N                  | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]<br><i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N             | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]<br><i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>i</sup><br>p-Wert <sup>j</sup> |
| <b>Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)</b>   |                    |  |               |  |  |
|  | 96                 | 0,10<br>[0,07; 0,13]<br>96 (100,0)   | 49            | 0,76<br>[0,46; 0,89]<br>48 (98,0)  | –  |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>  |                    |  |               |  |  |
|  | 96                 | n. e.<br>11 (11,5)   | 49            | n. e.<br>[18,00; n. b.]<br>12 (24,5)   | 0,29<br>[0,12; 0,69]<br>0,003                              |
| <b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>  |                    |  |               |  |  |
|  | 96                 | n. e.<br>27 (28,1)   | 49            | n. e.<br>[16,62; n. b.]<br>12 (24,5)   | 1,07<br>[0,54; 2,14]<br>0,842                              |
| <b>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse</b>  |                    |  |               |  |  |
|  | 96                 | n. e.<br>3 (3,1)   | 49            | n. e.<br>4 (8,2)   | 0,29<br>[0,06; 1,34]<br>0,092                              |
| <b>Knochenschmerzen (Preferred Term)</b>   |                    |  |               |  |  |
|  | 96                 | n. e.<br>35 (36,5)   | 49            | n. e.<br>3 (6,1)   | 7,11<br>[2,18; 23,15]<br>< 0,001                           |
| <p>a RR: berechnet mittels Mantel-Haenszel-Methode, adjustiert für Baseline-Hb-Wert und Baseline-NTDT-PRO-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche; KI und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.</p> <p>b Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben; Zeitraum bis zum 14.09.2020</p> <p>c Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des jeweiligen Scores um ≥ 1,5 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 24 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 10. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>d Anteil der Patientinnen und Patienten die ihre β-Thalassämie bedingte Symptomatik als sehr viel besser oder viel besser im Vergleich zu Studienbeginn einschätzten.</p> <p>e Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores FACIT-F um ≥ 24 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 48 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 160. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>f Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores PCS um ≥ 9,4 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 48 bei einer Skalenspannweite von 7 bis 63. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> |                    |  |               |  |  |

- g Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores MCS um  $\geq 9,6$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 48 bei einer Skalenspannweite von 6 bis 64. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
- h Ereignisse, die ab dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis 9 Wochen nach der letzten Dosis auftraten, ggf. auch über Woche 48 hinaus.
- i Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Baseline-Hb-Wert und Baseline-NTDT-PRO-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche.
- j Log-Rank-Test stratifiziert nach Baseline-Hb-Wert und Baseline-NTDT-PRO-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche.
- k Patientinnen und Patienten ohne vollständige Beobachtung bis Woche 48 wurden nicht als transfusionsfrei gewertet (in beiden Behandlungsarmen betrifft dies jeweils 3 Patientinnen und Patienten).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCS: mental component summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; NTDT-PRO: Nontransfusion-Dependent Thalassemia-Patient Reported Outcomes; PCS: Physical Component Summary; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF 36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2.

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

### Erwachsene mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von $\beta$ -Thalassämie

ca. 470 – 560 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Reblozyl (Wirkstoff: Luspatercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. April 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Luspatercept sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten inkl. Patientenausweis (nur für Frauen im gebärfähigen Alter) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält unter anderem eine Checkliste für medizinisches Fachpersonal, die vor Beginn jeder Behandlung, bei jeder Verabreichung und dann in regelmäßigen Abständen bei den Nachuntersuchungen einzusetzen ist. Der Patientenausweis ist Frauen im gebärfähigen Alter zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns auszuhändigen. Eine Behandlung mit Luspatercept darf nicht begonnen werden, wenn eine Frau schwanger ist. Luspatercept ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Patientinnen und Patienten müssen während der

Behandlung mit Luspatercept hochwirksame Verhütungsmittel anwenden. Wenn eine Patientin schwanger wird, ist Luspatercept abzusetzen.

Die Behandlung mit Luspatercept ist abzubrechen, wenn Patientinnen und Patienten nach neun Wochen Behandlung (drei Dosen) mit der höchsten Dosis keinen Anstieg des Hb-Werts gegenüber dem Ausgangswert verzeichnen, ohne dass Transfusionen gegeben wurden, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen) oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

#### 4. Therapiekosten

##### **Jahrestherapiekosten:**

Erwachsene mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von  $\beta$ -Thalassämie

| Bezeichnung der Therapie  | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel:  |  |
| Luspatercept  | 42 740,66 € - 83 816,84 €                    |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:   |  |
| Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung | Patientenindividuell unterschiedlich         |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie  | Art der Leistung   | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus                       | Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr | Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr |
|---|--|-----------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>                                |  |                 |                                      |                                       |                                       |
| Luspatercept  | Zuschlag für die Herstellung einer Reblozyl-haltigen parenteralen Lösung | 81 €            | 1                                    | 17,4                                  | 1 409,40 €                            |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>                             |  |                 |                                      |                                       |                                       |
| Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten | Patientenindividuell unterschiedlich                                     |                 |                                      |                                       |                                       |
| <b>Chelattherapie</b>   |  |                 |                                      |                                       |                                       |
| Deferoxamin   | Zuschlag für die Herstellung einer sonstigen parenteralen Lösung         | 54 €            | Patientenindividuell unterschiedlich |                                       |                                       |

**5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit nicht-transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von  $\beta$ -Thalassämie

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.