

# Luspatercept (nicht transfusionsabhängige Beta- Thalassämie)

Addendum zum Projekt A23-20  
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of several colored segments. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment. The segments to the left are light grey, and the segments to the right are dark blue and light blue.

**ADDENDUM**

Projekt: A23-80

Version: 1.0

Stand: 22.08.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1621

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Luspatercept (nicht transfusionsabhängige Beta-Thalassämie) – Addendum zum Projekt A23-20

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

08.08.2023

## **Interne Projektnummer**

A23-80

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Sebastian Meller
- Moritz Felsch
- Katrin Nink
- Ulrike Seay

### **Schlagwörter**

Luspatercept, Anämie, Beta-Thalassämie, Nutzenbewertung, NCT03342404

### **Keywords**

Luspatercept, Anemia, beta-Thalassemia, Benefit Assessment, NCT03342404

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Ergebnisse .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Zusammenfassung.....</b>	<b>4</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>5</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo.....	3
Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Luspatercept vs. Placebo .....	4
Tabelle 3: Luspatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	4

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.08.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-20 (Luspatercept – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren [2] durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3]:

- Auswertung des Endpunktes Transfusionsvermeidung unter Berücksichtigung der gesamten Beobachtungsdauer

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2 Bewertung**

Für die Nutzenbewertung von Luspatercept [1] im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Anämie, die mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) BEYOND herangezogen.

Die vom pU in seinem Dossier [3] vorgelegten Analysen für den Endpunkt Transfusionsvermeidung waren für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da in diese Analysen nur Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten bis 20 Tage nach Therapieabbruch eingingen. Zum einen gingen dabei Patientinnen und Patienten, die innerhalb der 20 Tage nach Therapieabbruch keine Transfusion erhalten haben, nicht in die Analysen ein und wurden als fehlend gewertet. Zum anderen bedeutete dies auch, dass in die vom pU vorgelegten Analysen zu Woche 48, Transfusionen von Patientinnen und Patienten die vor Woche 48 die Therapie abbrachen ggf. nicht eingingen.

Mit seiner Stellungnahme [2] hat der pU Analysen des Endpunkts Transfusionsvermeidung nachgereicht, in die alle Ereignisse während der vollständigen Beobachtungsdauer auch nach Behandlungsabbruch eingehen.

Diese nachgereichten Analysen werden als verwertbar angesehen.

### **2.1 Ergebnisse**

#### **Verzerrungspotenzial**

Für die Ergebnisse des Endpunkts Transfusionsvermeidung wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

#### **Ergebnisse**

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der nachgereichten Analysen für den Endpunkt Transfusionsvermeidung bis Woche 48.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Luspatercept		Placebo		Luspatercept vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis <sup>a</sup> n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis <sup>a</sup> n (%)	
<b>BEYOND</b>					
<b>Morbidität</b>					
Transfusionsvermeidung (Woche 48)	96	81 (84,4)	49	30 (61,2)	1,36 [1,08; 1,72]; 0,009
<p>a. Patientinnen und Patienten ohne vollständige Beobachtung bis Woche 48 wurden nicht als transfusionsfrei gewertet (in beiden Behandlungsarmen betrifft dies jeweils 3 Patientinnen und Patienten)</p> <p>b. RR mittels Mantel-Haenszel-Methode, adjustiert für Baseline-Hb-Wert und Baseline-NTDT-PRO-Gesamtscore in der Domäne Müdigkeit/Schwäche; KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet</p> <p>Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NTDT-PRO: Nontransfusion-Dependent Thalassemia-Patient Reported Outcomes; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

### **Transfusionsvermeidung**

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Luspatercept. Das Ausmaß des Effekts ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Tabelle 1 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt. In Tabelle 2 sind ausschließlich die im vorliegenden Addendum relevanten Ergebnisse des Endpunktes Transfusionsvermeidung dargestellt.

### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität**

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung legt der pU keine Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor. Der Endpunkt Transfusionsvermeidung wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Luspatercept vs. Placebo

Endpunktkategorie Endpunkt	Luspatercept vs. Placebo Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Morbidität</b>		
Transfusionsvermeidung (Woche 48)	84,4 % vs. 61,2 % RR: 1,36 [1,08; 1,72] RR: 0,74 [0,58; 0,93] <sup>c</sup> p = 0,009	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>d</sup>
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko</p>		

## 2.2 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Luspatercept aus der Dossierbewertung A23-20 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Luspatercept unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-20 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 3: Luspatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Anämie, die mit nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist <sup>b</sup>	eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie <sup>c</sup>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen <sup>d</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und für eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht infrage kommen.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass Erythrozytentransfusionen und Chelattherapie, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Gründe sind zu dokumentieren.</p> <p>d. In die Studie BEYOND wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Luspatercept (nicht transfusionsabhängige Beta-Thalassämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a23-20\\_luspatercept\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-20_luspatercept_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
2. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 933: Luspatercept (nicht transfusionsabhängige Beta-Thalassämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. 2023: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/940/#stellungennahmen> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation".
3. Bristol-Myers Squibb. Luspatercept (Reblozyl); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 11.08.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/940/#dossier>.