

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. August 2024

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

Luspatercept
(Myelodysplastische Neoplasien, Neues Anwendungsgebiet)**

veröffentlicht am 1. August 2024

Vorgangsnummer 2024-05-01-D-1065

IQWiG Bericht Nr. 1832

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. Transfusionsfreiheit
 4. 3. 2. Subpopulationen - Ringsideroblasten
 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®) wird bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit transfusionsabhängiger Anämie bei Myelodysplastischen Neoplasien (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko durchgeführt. Der G-BA unterscheidet zwei Subpopulationen. 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

Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG	
	ZVT	weitere Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
bisher keine ESF-Therapie	ESF, Transfusion oder Lenalidomid (5q-)	Ringsideroblasten	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
		keine Ringsideroblasten	nicht belegt	-		
nach ESF-Therapie oder dafür nicht geeignet	ESF, Transfusion oder Lenalidomid (5q-)	-	nicht belegt	-	nicht belegt	-

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie; ESF: Erythropoese-stimulierende Faktoren;

Durch die neue Zulassung wird die Indikation zum Einsatz von Luspatercept bei Pat. mit sog. Niedrigrisiko-MDS erweitert. Unsere Anmerkungen sind:

- Basis dieser frühen Nutzenbewertung von Luspatercept ist COMMANDS, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich Luspatercept vs Erythropoese-stimulierenden Faktoren (ESF) bei Pat. mit transfusionspflichtigem, ESF-naivem Niedrigrisiko-MDS.
- Pat. mit Nachweis einer del5q waren in COMMANDS ausgeschlossen, entsprechend ist die ZVT mit Lenalidomid auf das Patientenkollektiv nicht zutreffend.
- Aufgrund einer Effektmodifikation durch den Ringsideroblasten-Status müssen die beiden Subpopulationen separat bewertet werden.
 - Bei Pat. mit Ringsideroblasten führte Luspatercept gegenüber Epoetin alfa zu einer signifikanten Steigerung der Transfusionsfreiheit nach 24 und nach 48 Wochen sowie zu einem Anstieg und zur langfristigen Stabilisierung der Hämoglobinwerte.
 - Bei Pat. ohne Ringsideroblasten sind Luspatercept und Epoetin alfa gleichwertig.
- Die Sterblichkeit wurde durch Luspatercept nicht beeinflusst, allerdings ist die aktuelle Nachbeobachtungszeit für eine definitive Aussage zu kurz.
- Die Lebensqualität wurde durch Luspatercept nicht verbessert.
- Die Nebenwirkungsrate ist unter Luspatercept erhöht. Die häufiger unter Luspatercept auftretende Nebenwirkungen wie Fatigue, Diarrhoe und Übelkeit entsprechen den bisherigen Erfahrungen. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen traten im Grad 1 auf.

In der Versorgung sollte sich die Indikation zum frühen Einsatz von Luspatercept (anstelle von Erythropoese-stimulierenden Faktoren (ESF)) an der aktuellen WHO Klassifikation orientieren und für diese Pat. gelten:

- Transfusionsbedürftiges MDS-RS, definiert durch

- <5% KM-Blasten und
- ≥15% Ringsideroblasten im KM bzw.
- ≥5% Ringsideroblasten im KM und Mutation von SF3B1

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]. Die aktuellen Klassifikationen von WHO und ICC präzisieren die distinkte Gruppe der Pat. mit MDS-RS [4, 5].

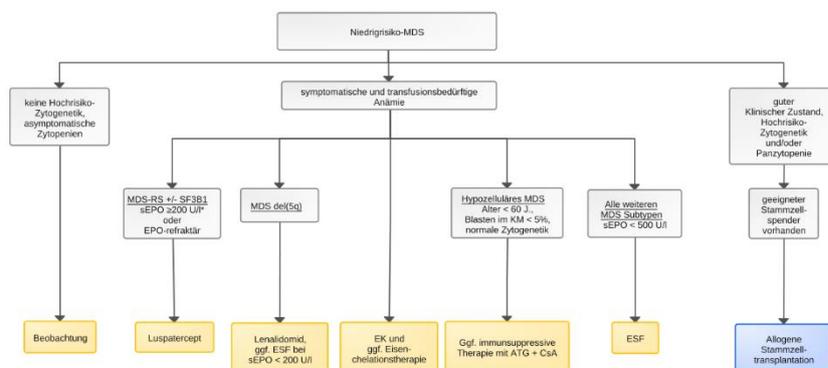
Das meist fortgeschrittene Alter und die häufigen Komorbiditäten der Pat. einerseits sowie die Therapietoxizität und oft unbefriedigenden Ansprechraten der konventionellen Therapieansätze andererseits stellen eine komplexe Herausforderung an das Management von MDS-Pat. dar.

3. Stand des Wissens

Die Therapiemöglichkeiten sollten immer auf die Pat. individuell abgestimmt sein mit dem Ziel des Gewinns an Lebensqualität und Lebenszeit. 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: Erythropoetinpiegel im Serum; ATG: Antithymozyten globulin, CsA: Cyclosporin, ESF: Erythropoese stimulierende Faktoren

Hauptbestandteil der supportiven Therapie bei Pat. mit Anämie ist die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in Abhängigkeit vom klinischen Zustand. Bei Patienten mit begleitender schwerer

koronarer Herzerkrankung und/oder anderen schweren Begleiterkrankungen sollte ein Hb-Wert über 10 g/dl angestrebt werden.

Die Therapie mit Erythropoese stimulierenden Faktoren (ESF) soll in Anlehnung an den sogenannten „Nordic Score“ [6, 7] erfolgen.

Ein Pathomechanismus in Knochenmarkszellen beim MDS ist die gesteigerte Aktivierung des SMAD2-SMAD3-Signalübertragungswegs. Luspatercept ist ein rekombinates 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 der randomisierten Studien zu Vergleich von Luspatercept und Erythropoietin alfa sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 4: Luspatercept bei transfusionsabhängiger Anämie bei Myelodysplastischen Neoplasien (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko

Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Transfusionsfreiheit ²		ÜL ³ (HR ⁴)
					24 Wochen	48 Wochen	
COMMANDS, Della Porta, 2024 [8, 9], Dossier	MDS Niedigrisiko transfusions- abhängig	Epoietin alfa + Best Supportive Care (BSC)	Luspatercept + BSC	363	30,9 vs 47,8 2,26 ⁶ p = 0,001	42,0 vs 63,7 2,57 p < 0,0001	n.e. ⁷ vs 42,81 n. s. ⁸

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 Odds Ratio 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 August 2023, von der EMA im April 2024 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Luspatercept

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA die Gabe von Erythropoese-stimulierenden Faktoren sowie eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie festgelegt.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist COMMANDS, eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie. Die Studie begann im Januar 2019. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Risikogruppen nach dem IPPS-R Score teilen sich folgendermaßen auf:

- sehr niedrig	33 Pat. (9,1%)
- niedrig	263 Pat. (72,5%)
- intermediär	63 Pat. (17,4%)
- hoch	1 Pat. (0,3%)

Die Daten dieser Phase-III-Studie wurden in Peer-Review-Journals veröffentlicht [8, 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.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Transfusionsfreiheit

Eine Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem, mittlerem Anstieg der Hämoglobin-Werte um $\geq 1,5$ g/d war primärer Endpunkt von COMMANDS. Dieser Endpunkt wurde nach 24 Wochen bei **47,8%** der Pat. im Luspatercept und bei **30,9%** der Pat. im Kontrollarm erreicht.

4. 3. 2. 2. Subpopulationen - Ringsideroblasten

In der Population von Pat. mit einem Serumerythropoietin-Spiegel <200 U/L wurde der Endpunkt nach 24 Wochen bei **55,7%** der Pat. im Luspatercept- und bei **33,7%** der Pat. im Kontrollarm erreicht (Risk Ratio 1,65; $p=0,0022$).

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

Daten zur Lebensqualität und zum PRO wurden mittels der validierten Fragebogen EORTC-QLQ-C30, FACT-An und FACT-G erhoben. Dabei zeigte sich keine signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Raten unerwünschter Ereignisse aller Schweregrade sind in Tabelle 3 dargestellt [8, 9].

• Diarrhoe	17,6% vs. 14,0%
• Fatigue	17,6% vs. 7,3%
• COVID-19	14,8% vs. 15,6%
• Arterielle Hypertonie	14,8% vs. 8,9%
• Dyspnoe	14,3% vs. 7,8%
• Übelkeit	14,3% vs. 8,4%
• Periphere Ödeme	14,3% vs. 7,8%
• Asthenie	13,7% vs. 16,2%
• Schwindelgefühl	12,6% vs. 8,9%
• Rückenschmerzen	12,1% vs. 8,9%
• Kopfschmerzen	11,0% vs. 8,4%.

Neue Sicherheitssignale zum Einsatz von Luspatercept traten nicht auf.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des G-BA ist detailliert. Die Senkung der Transfusionslast wird bei Einsatz der eigenen Methodik nicht adäquat 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

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. Letztere macht bei vielen dieser Pat. eine Behandlung mit Eisenchelatoren erforderlich. Die Rate der gleichzeitig mit Eisenchelatoren behandelten Pat. liegt in Deutschland >50%.

Bisherige Empfehlung war der Einsatz von Luspatercept bei Pat. mit MDS-RS (<5 % KM-Blasten, ≥15 % Ringsideroblasten im KM bzw. ≥5 % Ringsideroblasten im KM und Mutation von SF3B1) und einer transfusionsbedürftigen Anämie, wenn sie auf ESF nicht angesprochen haben oder keine hohe Wahrscheinlichkeit des Ansprechens aufweisen (Serum-Epo-Spiegel ≥200 U/l).

Durch die Ergebnisse von COMMANDS ergibt sich jetzt die Option des Einsatzes von Luspatercept bereits frühzeitig in der supportiven Therapie. Damit können regelmäßige Erythrozytentransfusionen und der Einsatz von Eisenchelatoren vermieden werden.

Im Einzelfall sind die individuell sehr unterschiedlich ausgeprägten und erlebten Nebenwirkungen wie Diarrhoe oder Fatigue gegen die Belastungen der Transfusionen abzuwägen. In der Versorgung werden solche Entscheidungen von den Pat. selbst getroffen und passen in das Betreuungskonzept dieser chronisch kranken, häufig älteren und mit Komorbiditäten belasteten Pat.

7. Literatur

1. Hofmann WK et al.: Myelodysplastische Syndrome. ONKOPEDIA Gemeinsame Leitlinien von DGHO, OeGHO und SGH+SSH, Februar 2024.
<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. Khoury JD, Solary E, Abla O et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia 36, 1703-1719, 2022. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1

5. 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](https://doi.org/10.1182/blood.2022015850)
6. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R et al.: Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol* 99:344-351, 1997. DOI:[10.1046/j.1365-2141.1997.4013211.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.4013211.x)
7. Platzbecker U, Symeonidis A, Olivia EN et al.: A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 31:1944-1950, 2017. DOI:[10.1038/leu.2017.192](https://doi.org/10.1038/leu.2017.192)
8. Della Porta G, Garcia-Manero G, Santini V et al.: *Lancet Haematol*, Jul 19, 2024. DOI: Luspartercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): primary analysis of a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. DOI: [10.1016/S2352-3026\(24\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00203-5)
9. Platzbecker U, Della Porta G, Santini V et al.: Efficacy and safety of luspartercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, 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. Katharina Götze (TU München, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Hämatologie/Onkologie, München), 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.