

Luspatercept (myelodysplastische Syndrome)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-44

Version: 1.0

Stand: 11.08.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1610

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Luspatercept (myelodysplastische Syndrome) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.05.2023

Interne Projektnummer

A23-44

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Caroline Wöhl
- Anne Hüning
- Mandy Kromp
- Mattea Patt
- Prateek Mishra
- Daniela Preukschat
- Dorothea Sow
- Pamela Wronski

Schlagwörter

Luspatercept, Anämie, Myelodysplastische Syndrome, Nutzenbewertung, NCT02631070

Keywords

Luspatercept, Anemia, Myelodysplastic Syndromes, Benefit Assessment, NCT02631070

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Luspatercept ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Luspatercept wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Luspatercept gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.05.2023 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.13
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.14
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.14
I 3.2 Studiencharakteristika	I.14
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.32
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.32
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.37
I 4.3 Ergebnisse	I.38
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.43
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.45
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.45
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.50
I 6 Literatur	I.52
I Anhang A Suchstrategien.....	I.55
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.56
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.57
I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (Reduktion der Transfusionslast, Gesamthospitalisierung)	I.63
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.64

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Luspatercept.....	I.7
Tabelle 3: Luspatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.12
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Luspatercept.....	I.13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.15
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.17
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.22
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo.....	I.24
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.27
Tabelle 11: Angaben zu Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.29
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.30
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.33
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.37
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo.....	I.38
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.39
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Luspatercept vs. zweckmäßige Vergleichstherapie	I.46
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	I.50
Tabelle 19: Luspatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.51
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.58
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo.....	I.59
Tabelle 22: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.60
Tabelle 23: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.61
Tabelle 24: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo	I.63

Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs.
Placebo I.63

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Design der Studie MEDALIST (Abbildung des pU aus Modul 4 B des Dossiers)	I.19
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt: 26.11.2020).....	I.56

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESA	erythropoesestimulierende Agenzien
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Hb	Hämoglobin
IPSS-R	Revised International Staging System (überarbeitetes internationales prognostisches Punktesystem)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MDS	myelodysplastische Syndrome
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
HI-E	hematologic improvement-erythroid
PRO	Patient reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QoL-E	Quality of Life-E
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Luspatercept gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.05.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Luspatercept

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist ^b	eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Luspatercept für sie nicht infrage kommt. Sofern erforderlich, kann in der vorliegenden Indikation auch die Anwendung von Epoetin, ggf. in Kombination mit G-CSF, indiziert sein.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; MDS: myelodysplastische Syndrome	

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie MEDALIST herangezogen. Die Studie MEDALIST ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Luspatercept mit Placebo bei Erwachsenen mit MDS

mit Ringsideroblasten und mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß dem überarbeiteten internationalen prognostischen Punktesystem (IPSS-R) für MDS. Zusätzlich mussten die Patientinnen und Patienten eine transfusionsabhängige Anämie aufgrund von MDS aufweisen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten entweder eine vorherige Behandlung mit erythropoesestimulierenden Agenzien (ESA) (als Mono- / Kombinationstherapie) erhalten und kein ausreichendes Ansprechen gezeigt, durften für ESA nicht geeignet sein oder mussten eine Unverträglichkeit gegenüber einer ESA-Therapie aufweisen.

Insgesamt wurden 229 Patientinnen und Patienten in die Studie MEDALIST eingeschlossen und randomisiert im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Luspatercept (N = 153) oder mit Placebo (N = 76) zugeteilt. Die Behandlung mit Luspatercept erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Abweichend hiervon war eine Dosisreduktion unter 0,8 mg/kg erlaubt, die jedoch nur bei 1 Patientin oder 1 Patienten erfolgte. Zudem ist eine Behandlung mit Luspatercept gemäß Fachinformation bei jenen Patientinnen und Patienten abbrechen, die nach 9 Wochen Behandlung (3 Dosen) mit der höchsten Dosis (1,75 mg/kg) keine Reduktion der Transfusionslast verzeichnen. Da die Beurteilung des klinischen Nutzens in der Studie MEDALIST in Woche 25 erfolgte, ist es möglich, dass Patientinnen und Patienten im Luspatercept-Arm bis einschließlich Woche 24 gemäß Fachinformation 2 Luspatercept-Anwendungen mit der Anfangsdosis von 1,0 mg/kg (6 Wochen), 2 aufeinanderfolgende Dosen von 1,33 mg/kg (6 Wochen) und abweichend 4 anstatt 3 aufeinanderfolgende Dosen von 1,75 mg/kg (12 Wochen) erhalten haben.

In beiden Studienarmen waren Erythrozytentransfusionen nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes bei niedrigem Hämoglobin(Hb)-Spiegel, anämiebedingten Symptomen oder Begleiterkrankungen erlaubt. In Kombination mit der Gabe von Erythrozytenkonzentraten konnte eine Chelattherapie nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes entsprechend der Zulassung eingesetzt werden.

Die Studie MEDALIST unterteilt sich nach Randomisierung in eine Behandlungsphase (umfasst eine primäre Behandlungsphase und Extensionsphase) und eine (Langzeit-)Follow-up-Phase. Die geplante Dauer der primären Behandlungsphase betrug 24 Wochen. Ab Woche 25 wurde die Behandlung in der Extensionsphase bei nachweislichem klinischen Nutzen (z. B. Reduktion der Erythrozytenkonzentrat-Transfusionslast / Anstieg des Hb-Spiegels gegenüber dem Ausgangswert) und fehlender Krankheitsprogression fortgesetzt (Beurteilung zu Woche 25 und zu jedem 8. Zyklus, Tag 1 der Extensionsphase). Patientinnen und Patienten mit einem Behandlungsabbruch in der primären Behandlungsphase oder in der Extensionsphase gingen in die (Langzeit-)Follow-up-Phase über, die für bis zu 3 Jahre nach der letzten Dosis der Studienmedikation vorgesehen war. Zu keinem Zeitpunkt während der Studie war ein Wechsel von Placebo auf Luspatercept erlaubt.

Der primäre Endpunkt der Studie MEDALIST war die Transfusionsvermeidung von ≥ 8 Wochen während der primären Behandlungsphase. Zudem wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Der pU legt Auswertungen zum finalen Datenschnitt vom 26.11.2020 vor. Da nach der Visite zu Woche 25 zwar 100 (65 %) Patientinnen und Patienten im Luspatercept-Arm, aber lediglich 26 (34 %) im Placeboarm weiter mit der Studienmedikation behandelt wurden, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung für alle Endpunkte, deren Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt war (betrifft die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen), Auswertungen bis einschließlich Woche 24 bzw. zu Woche 25 herangezogen. Für die Endpunktkategorie Mortalität wird das Gesamtüberleben auf Basis einer Ereigniszeitanalyse zum finalen Datenschnitt (26.11.2020) herangezogen.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MEDALIST als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird mit Ausnahme der Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (jeweils erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC QLQ-C30] Quality of Life Questionnaire – Core 30 [QLQ-C30]) als niedrig eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bis zum finalen Datenschnitt (26.11.2020) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Transfusionsvermeidung

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich bis einschließlich Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, werden Responderanalysen sowohl zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Woche 25 herangezogen.

Fatigue und Schlaflosigkeit

Für die Endpunkte Fatigue und Schlaflosigkeit zeigt sich für die Auswertungen zur Verbesserung gegenüber Studienbeginn jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Auswertung zur Verschlechterung gegenüber Studienbeginn zeigt sich für den Endpunkt Fatigue ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, für den Endpunkt Schlaflosigkeit hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für diese beiden Endpunkte ist dieser Unterschied jedoch jeweils nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich sowohl für die Auswertungen zur Verbesserung als auch für die Auswertungen zur Verschlechterung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, werden Responderanalysen sowohl zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Woche 25 herangezogen.

Körperliche Funktion

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich für die Auswertung zur Verbesserung gegenüber Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für die Auswertung zur Verbesserung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für die Auswertung zur Verschlechterung gegenüber Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich sowohl für die Auswertungen zur Verbesserung als auch für die Auswertungen zur Verschlechterung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich bis einschließlich Woche 24 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von unterschiedlicher Ergebnissicherheit und unterschiedlichen Ausmaßes. Diese zeigen sich allesamt für Endpunkte mit einer verkürzten Beobachtungsdauer.

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung ergibt sich ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Dem positiven Effekt stehen auf der negativen Seite ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen (Ausmaß: beträchtlich) in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie ein Hinweis auf einen höheren Schaden (Ausmaß: gering) bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen gegenüber.

Der Vorteil einer Gabe von Luspatercept, der sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt, spiegelt sich demnach nicht in weiteren Endpunkten, wider, die prinzipiell mit einer Vermeidung von Transfusionen assoziiert sein können: Eine Linderung von anämiebedingten Symptomen (z. B. Fatigue und [Belastungs-]Dyspnoe) ist nicht gezeigt. Zudem zeigt sich für einzelne Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Effekt (darunter globaler Gesundheitsstatus und soziale Funktion) bis hin zu einem nachteiligen Effekt (körperliche Funktion). Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Luspatercept.

Tabelle 3: Luspatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist ^b	eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Luspatercept für sie nicht infrage kommt. Sofern erforderlich, kann in der vorliegenden Indikation auch die Anwendung von Epoetin, ggf. in Kombination mit G-CSF, indiziert sein.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2020 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Luspatercept festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Luspatercept

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist ^b	eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Luspatercept für sie nicht infrage kommt. Sofern erforderlich, kann in der vorliegenden Indikation auch die Anwendung von Epoetin, ggf. in Kombination mit G-CSF, indiziert sein. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; MDS: myelodysplastische Syndrome	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Luspatercept (Stand zum 03.04.2023)
- bibliografische Recherche zu Luspatercept (letzte Suche am 03.04.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Luspatercept (letzte Suche am 04.04.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Luspatercept (letzte Suche am 04.04.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Luspatercept (letzte Suche am 24.05.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
ACE-536-MDS-001 (MEDALIST ^c)	ja	ja	nein	ja [2,3]	ja [4-6]	ja [7,8]

a. Studie, für die der pU Sponsor war

b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse

c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.

pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MEDALIST	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie ^b aufgrund von MDS: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Ringsideroblasten^c ▪ mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko^d ▪ die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist^e ▪ ECOG-PS ≤ 2 	Luspatercept ^f (N = 153) Placebo ^f (N = 76)	Screening: ≤ 5 Wochen Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ primäre Behandlungsphase: 24 Wochen^g ▪ Extensionsphase^h: ab Woche 25 bis Verlust des klinischen Nutzens, Krankheitsprogression, Rückzug der Einwilligungserklärung, nicht akzeptabler Toxizität, Tod oder Wechsel in Roll-Over- Studie ACE-536-LTFU-001 Beobachtung ⁱ : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up, Wechsel in Roll-Over- Studie ACE-536-LTFU-001 oder Studienende ^j	65 Studienzentren in Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Schweden, Spanien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 02/2016–11/2020 Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 08.05.2018 (primäre Analyse) ▪ 26.11.2020 (finale Analyse) 	primär: Transfusionsvermeidung von ≥ 8 Wochen während der primären Behandlungsphase sekundär: Gesamtüberleben, Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Es mussten folgende Kriterien einer Transfusionsabhängigkeit von Erythrozytenkonzentraten erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Transfusion von durchschnittlich ≥ 2 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen für mindestens 16 Wochen vor Randomisierung ▫ kein transfusionsfreies Intervall von ≥ 56 Tagen innerhalb von 16 Wochen vor Randomisierung ▫ Hb-Wert von $\leq 10,0$ g/dl zum Zeitpunkt einer Erythrozytentransfusion oder innerhalb von 7 Tagen vor einer Erythrozytentransfusion <p>c. Der Anteil der Ringsideroblasten an erythroiden Zellen musste gemäß WHO-Klassifikation der MDS [9] ≥ 15 % bzw. ≥ 5 % bei gleichzeitigem Vorliegen einer SF3B1-Mutation betragen.</p> <p>d. gemäß dem überarbeiteten internationalen prognostischen Punktesystem (IPSS-R) für MDS [10]</p> <p>e. Die Patientinnen und Patienten mussten entweder eine vorherige Behandlung mit ESA ohne ausreichendes Ansprechen erhalten haben, für ESA nicht geeignet sein (definiert als unwahrscheinliches Ansprechen auf eine ESA-Behandlung bei Serum-Erythropoetin > 200 U/l) oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.</p> <p>f. Die Patientinnen und Patienten konnten bei Bedarf Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten und eine Eisenchelattherapie erhalten.</p> <p>g. Zum Ende der primären Behandlungsphase (zur Visite in Woche 25) erfolgte eine Beurteilung des klinischen Nutzens der Behandlung mit der Studienmedikation. Der pU führt eine Reduktion der Erythrozytenkonzentrat-Transfusionslast und einen Anstieg des Hb-Spiegels gegenüber dem Ausgangswert als Beispiele für einen Nachweis eines klinischen Nutzens auf. Eine abschließende Auflistung von Kriterien zur Einschätzung des klinischen Nutzens liegt in den Studienunterlagen nicht vor.</p> <p>h. Die doppelblinde Behandlung wurde in beiden Studienarmen ab der Visite in Woche 25 nur bei nachweislichem klinischem Nutzen (z. B. Reduktion der Erythrozytenkonzentrat-Transfusionslast oder Anstieg des Hb-Spiegels gegenüber dem Ausgangswert) und fehlender Krankheitsprogression gemäß IWG-Kriterien 2006 [11] fortgesetzt. Eine Beurteilung des klinischen Nutzens / einer Krankheitsprogression erfolgte zu jedem 8. Zyklus der Extensionsphase an Tag 1. Nachdem alle Patientinnen und Patienten 48 Wochen mit der Studienmedikation behandelt wurden oder die Studienmedikation vor Woche 48 abgebrochen haben, wurde die Verblindung aufgehoben.</p> <p>i. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>j. Die Studie wurde beendet, nachdem alle noch verbliebenen Patientinnen und Patienten eine Follow-up-Phase von 3 Jahren nach der letzten Dosis der Studienmedikation abgeschlossen hatten oder vor Abschluss der Follow-up-Phase in die Roll-Over-Studie ACE-536-LFTU-001 gewechselt waren.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology-Performance Status; ESA: erythropoesestimulierende Agenzien; Hb: Hämoglobin; IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System; IWG: International Working Group; MDS: myelodysplastische Syndrome; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF3B1: Splicing factor 3B subunit 1; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
MEDALIST	Luspatercept 1,0 mg/kg Körpergewicht s. c. alle 3 Wochen (Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus)	Placebo (Volumenäquivalent zu Luspatercept) s. c. alle 3 Wochen (Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus)
<p>Dosisanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei Patientinnen und Patienten, die nach mindestens 2 aufeinanderfolgenden Dosen der Anfangsdosis 1,0 mg/kg nicht frei von Erythrozytentransfusionen sind, sollte die Dosis um jeweils 1 Dosisstufe^a auf 1,33 mg/kg und 1,75 mg/kg erhöht werden (Maximum 1,75 mg/kg 1-mal alle 3 Wochen, maximale Gesamtdosis: 168 mg). ▪ Dosisverzögerungen oder Dosisreduktionen – um jeweils 1 Dosisstufe (Minimum 0,45 mg/kg 1-mal alle 3 Wochen) – waren bei Auftreten von UEs oder erhöhtem Hb-Spiegel erlaubt. 		
<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ESA (rekombinantes humanes Erythropoetin oder Darbepoetin alfa), G-CSF / GM-CSF^b bis zu 4 Wochen vor Randomisierung erlaubt ▪ Erythrozytentransfusionen <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ krankheitsmodifizierende Substanzen zur Behandlung von MDS (z. B. Immunmodulatoren [wie Lenalidomid], HMA oder IMiD)^c ▪ Luspatercept oder Sotatercept ▪ autologe oder allogene Stammzelltransplantation ▪ folgende Substanzen / Therapien innerhalb von 5 Wochen vor Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ zytotoxische Chemotherapie ▫ Kortikosteroide^d ▫ Eisenchelatherapie (ausgenommen in einer stabilen Dosis / mit einer Dosisreduktion seit ≥ 8 Wochen vor Randomisierung) ▫ andere hämatopoetische Wachstumsfaktoren (z. B. Interleukin-3) <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide^d ▪ Eisenchelatherapie – gemäß Zulassung – nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers ▪ Erythrozytentransfusionen nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers bei niedrigem Hb-Spiegel^e, Anämie-Symptomen (z. B. behandlungsbedürftige hämodynamische oder pulmonale Beeinträchtigung) oder Begleiterkrankungen (z. B. Infektion) ▪ supportive Behandlung mit Antibiotika, Virostatika, Antimykotika und / oder unterstützenden Ernährungsmaßnahmen <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zytotoxische, chemotherapeutische oder zielgerichtete Substanzen / Therapien ▪ Azacitidin, Decitabin oder andere HMA ▪ Lenalidomid, Thalidomid oder andere IMiD ▪ ESA und andere hämatopoetische Wachstumsfaktoren (z. B. Interleukin-3) ▪ Hydroxyurea ▪ Arsentrioxid ▪ Interferon 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

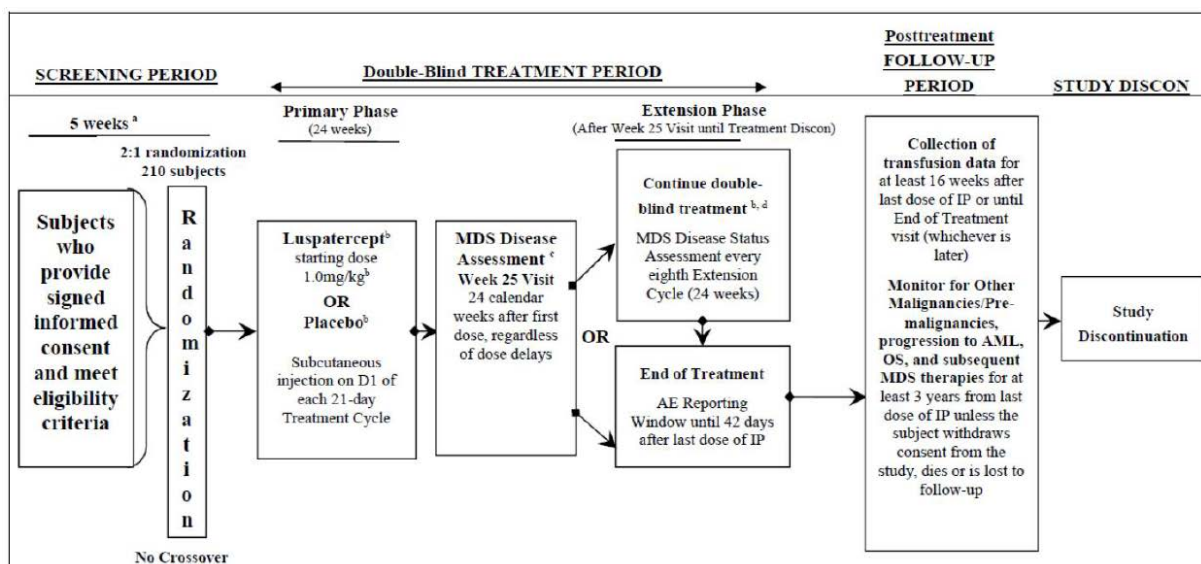
Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. Die Dosis sollte nicht häufiger als alle 6 Wochen (2 Zyklen) erhöht werden.</p> <p>b. Die Gabe von G-CSF / GM-CSF war als Begleitbehandlung bei febriler Neutropenie oder wenn – gemäß Zulassung – klinisch indiziert erlaubt.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten konnten nach Ermessen der Prüfvärztin / des Prüfvarztes eingeschlossen werden, wenn sie ≥ 5 Wochen vor Randomisierung mit ≤ 2 Dosen HMA oder ≤ 1 Woche mit Lenalidomid behandelt wurden.</p> <p>d. Die Gabe von Kortikosteroiden war zur Behandlung anderer Erkrankungen als MDS in einer stabilen Dosis / mit einer Dosisreduktion seit ≥ 1 Woche vor Randomisierung erlaubt.</p> <p>e. Die Gabe von Erythrozytenkonzentraten sollte bei einem Anstieg des Prätransfusions-Hb-Wertes um ≥ 1 g/dl im Vergleich zum Hb-Schwellenwert um ≥ 7 Tage verzögert und / oder die Erythrozytenkonzentrat-Transfusionslast um ≥ 1 Einheit reduziert werden. Der Hb-Schwellenwert ist definiert als Mittelwert aller dokumentierten Hb-Werte einer Patientin / eines Patienten vor Transfusion von Erythrozytenkonzentraten im 16-Wochen-Intervall vor der 1. Dosis der Studienmedikation (Tag 1, Zyklus 1).</p> <p>ESA: erythropoesestimulierende Agenzien; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor; Hb: Hämoglobin; HMA: hypomethylierende Substanz; IMiD: immunmodulierende Substanz; MDS: myelodysplastische Syndrome; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Die Studie MEDALIST ist eine doppelblinde, placebokontrollierte RCT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit MDS mit Ringsideroblasten gemäß Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) – Anteil an erythroiden Zellen von ≥ 15 % bzw. ≥ 5 % bei gleichzeitigem Vorliegen einer SF3B1-Mutation [9] – und mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko entsprechend dem überarbeiteten internationalen prognostischen Punktesystem (IPSS-R) für MDS [10]. Zusätzlich mussten die Patientinnen und Patienten eine transfusionsabhängige Anämie aufgrund von MDS aufweisen. Diese war definiert als ein Bedarf von durchschnittlich ≥ 2 Erythrozytenkonzentraten/8 Wochen ohne transfusionsfreien Zeitraum von ≥ 56 Tagen im 16-Wochen-Intervall vor der 1. Dosis der Studienmedikation. Vor der Gabe von Erythrozytenkonzentraten durfte der Hämoglobin(Hb)-Wert jeweils nicht $> 10,0$ g/dl sein. Die Patientinnen und Patienten hatten entweder eine vorherige Behandlung mit erythropoesestimulierenden Agenzien (ESA) (als Mono- / Kombinationstherapie) erhalten und kein ausreichendes Ansprechen gezeigt, durften für ESA nicht geeignet sein – definiert als unwahrscheinliches Ansprechen auf die ESA-Therapie bei einem Serum-Erythropoetin-Spiegel von > 200 U/l – oder mussten eine Unverträglichkeit gegenüber einer ESA-Therapie aufweisen.

Insgesamt wurden 229 Patientinnen und Patienten in die Studie MEDALIST eingeschlossen und randomisiert im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Luspatercept (N = 153) oder Placebo (N = 76) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der durchschnittlichen Transfusionslast zu Baseline (< 6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen vs. ≥ 6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen [bezogen auf 16 Wochen vor der 1. Dosis

der Studienmedikation]) und der Risikogruppe gemäß IPSS-R zu Baseline (sehr niedrig / niedrig vs. intermediär).

Die Studie MEDALIST unterteilt sich nach Randomisierung in eine Behandlungsphase (umfasst eine primäre Behandlungsphase und Extensionsphase) und eine (Langzeit-)Follow-up-Phase. Die geplante Dauer der primären Behandlungsphase betrug 24 Wochen. Ab Woche 25 wurde die Behandlung in der Extensionsphase lediglich bei nachweislichem klinischen Nutzen (z. B. Reduktion der Erythrozytenkonzentrat-Transfusionslast oder Anstieg des Hb-Spiegels gegenüber dem Ausgangswert) sowie fehlender Krankheitsprogression fortgesetzt (Beurteilung zu Woche 25 und zu jedem 8. Zyklus, Tag 1 der Extensionsphase). Patientinnen und Patienten mit einem Behandlungsabbruch in der primären Behandlungsphase oder in der Extensionsphase gingen in die (Langzeit-)Follow-up-Phase über, in der die ursprüngliche randomisierte Zuteilung aufrechterhalten blieb. Die Langzeit-Follow-up-Phase war für bis zu 3 Jahre nach der letzten Dosis der Studienmedikation vorgesehen. Zu keinem Zeitpunkt während der Studie war ein Wechsel von Placebo auf Luspatercept erlaubt.



^a Historische Dokumentation der Transfusionsabhängigkeit sollte für mindestens 16 Wochen vor Randomisierung verfügbar sein (Anzahl transfundierte EK-Einheiten, Prätransfusions-Hb).

^b Dositration bis maximal 1,75 mg/kg war erlaubt.

^c Patient:innen, die nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes zu Woche 25 von der Behandlung profitiert haben, durften im Rahmen der doppelblinden Extensionsphase weiter behandelt werden bis die Kriterien zum Therapieabbruch erfüllt wurden.

^d Eine Bewertung der Erkrankung entsprechend der Kriterien zur Woche 25-Visite musste zu Tag 1 von jedem 8. Behandlungszyklus durchgeführt werden.

Abbildung 1: Design der Studie MEDALIST (Abbildung des pU aus Modul 4 B des Dossiers)

Nachdem alle Patientinnen und Patienten 48 Wochen Behandlung mit der Studienmedikation abgeschlossen oder die Therapie vor Woche 48 abgebrochen hatten, wurde die Verblindung in der Studie aufgehoben. Daran anschließend konnte die Behandlung der zu diesem Zeitpunkt

noch verbliebenen Patientinnen und Patienten im Luspatercept-Arm offen fortgeführt werden.

Der primäre Endpunkt der Studie MEDALIST war die Transfusionsvermeidung von ≥ 8 Wochen während der primären Behandlungsphase. Zudem wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Unsicherheiten bei der Gabe von Luspatercept in der Studie MEDALIST

Die Behandlung mit Luspatercept im Interventionsarm erfolgte weitgehend entsprechend den Vorgaben der Fachinformation [12]. Abweichend hiervon war in der Studie eine Dosisreduktion unter 0,8 mg/kg erlaubt. Da dies nur 1 Patientin oder 1 Patienten betraf, bleibt dies ohne Konsequenz für die Bewertung. Zudem ist die Behandlung mit Luspatercept gemäß Fachinformation abzubrechen, wenn Patientinnen und Patienten nach 9 Wochen Behandlung (3 Dosen) mit der höchsten Dosis (1,75 mg/kg) keine Reduktion der Transfusionslast verzeichnen. Da die Beurteilung des klinischen Nutzens in der Studie MEDALIST zur Visite in Woche 25 erfolgte, ist es möglich, dass Patientinnen und Patienten im Luspatercept-Arm, die während ihrer Behandlung nicht frei von Erythrozytentransfusionen waren und somit Dosiserhöhungen erhalten sollten, bis einschließlich Woche 24 – gemäß Fachinformation – 2 Luspatercept-Anwendungen mit der Anfangsdosis von 1,0 mg/kg (6 Wochen), 2 aufeinanderfolgende Dosen von 1,33 mg/kg (6 Wochen) sowie abweichend 4 anstatt 3 aufeinanderfolgende Dosen von 1,75 mg/kg (12 Wochen) erhalten haben. Der pU legt keine Angaben dazu vor, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten ist, die bis zur Beurteilung des klinischen Nutzens mit 4 aufeinanderfolgenden Dosen (12 Wochen) der höchsten Dosis (1,75 mg/kg) behandelt wurden. Es wird dennoch davon ausgegangen, dass die Möglichkeit einer 12-wöchigen statt einer 9-wöchigen Luspatercept-Anwendung in der höchsten Dosis bis zum potenziellen Behandlungsabbruch nicht zu relevanten Unsicherheiten in der Interpretierbarkeit der Studienergebnisse führt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA eine bedarfsgerechte Transfusions-therapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

In der Studie MEDALIST wurde im Vergleichsarm Placebo eingesetzt. Zusätzlich waren gemäß Studienprotokoll in beiden Studienarmen Erythrozytentransfusionen nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes bei niedrigem Hb-Spiegel (im Vergleich zum patientenindividuellen Hb-Schwellenwert [durchschnittlicher Prätransfusions-Hb-Wert im 16-Wochen-Intervall vor der 1. Dosis der Studienmedikation]), anämiebedingten Symptomen oder Begleiterkrankungen erlaubt.

Gemäß Leitlinien ergibt sich die Indikation zur Erythrozytentransfusion aus der Beurteilung des klinischen Gesamtbildes der Patientin oder des Patienten und sollte nicht allein anhand von Laborparametern (z. B. Hb-Wert) gestellt werden [13-15]. Bei der Entscheidung für die Gabe von Erythrozytenkonzentraten ist die anämiebedingte Symptomatik und Einschränkung der Lebensqualität zu berücksichtigen [13].

Eine Eisenchelattherapie konnte gemäß Studienprotokoll nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes entsprechend der Zulassung gegeben werden. Gemäß Leitlinien ist bei Patientinnen und Patienten nach Transfusion von ≥ 20 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten bzw. bei einem Serumferritin-Spiegel von $> 1000 \mu\text{g/l}$ eine Chelattherapie für die Verhinderung einer bedrohlichen Eisenüberladung des Organismus indiziert [14,15]. Eine Vortherapie mit Eisenchelatoren haben im Luspatercept-Arm 46 % und im Placeboarm 53 % der Patientinnen und Patienten erhalten (siehe Tabelle 9). Die Anwendung von (mindestens) 1 Eisenchelator als Begleitbehandlung in der Behandlungsphase (erfasst bis 42 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) erfolgte im Luspatercept-Arm bei ca. 46 % der Patientinnen und Patienten und im Placeboarm bei ca. 43 %.

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass im Vergleichsarm der Studie MEDALIST bei Bedarf eine Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
MEDALIST	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder bis 3 Jahre nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Morbidität	
Transfusionsvermeidung	bis 16 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zur EOT-Visite ^a (je nachdem, was zuletzt eintrat)
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	bis zur EOT-Visite ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis zur EOT-Visite ^a
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 42 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
<p>a. Die EOT-Visite sollte frühestmöglich, nachdem die Entscheidung für einen Therapieabbruch getroffen wurde, durchgeführt werden. Wenn der Abbruch der Therapie zu einer regulären Studienvsiste erfolgte, sollten alle zu Behandlungsende vorgesehenen Messungen zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen werden.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EOT: End of Treatment; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core Module 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

Die Beobachtungszeiten für alle Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind jeweils systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 42 Tage für Nebenwirkungen bzw. 16 Wochen für Transfusionsvermeidung) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Vom pU vorgelegte Auswertungszeitpunkte

Der pU gibt in Modul 4 B für die abgeschlossene Studie MEDALIST je nach Endpunktkategorie zum finalen Datenschnitt (26.11.2020) bis zu 3 Auswertungszeitpunkte an:

- 1. Auswertungszeitpunkt: bis einschließlich Woche 24 bzw. zu Woche 25
- 2. Auswertungszeitpunkt: bis einschließlich Woche 48; Auswertung, nachdem alle Patientinnen und Patienten Woche 48 erreicht oder die Therapie vor Woche 48 abgebrochen hatten

- 3. Auswertungszeitpunkt: bis Studienende; Auswertung, nachdem alle noch verbliebenen Patientinnen und Patienten eine Follow-up-Phase von 3 Jahren nach der letzten Dosis der Studienmedikation abgeschlossen hatten oder vor Abschluss der Follow-up-Phase und Wechsel in die Roll-Over-Studie ACE-536-LFTU-001

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für alle Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen Analysen bis einschließlich Woche 24 bzw. zu Woche 25 herangezogen. Ab Woche 25 – nach Abschluss der primären Behandlungsphase – wurde die Behandlung mit der Studienmedikation während der Extensionsphase bei Patientinnen und Patienten mit einem nachweislichen klinischen Nutzen (z. B. Reduktion der Erythrozytenkonzentrat-Transfusionslast oder Anstieg des Hb-Spiegels gegenüber dem Ausgangswert) und fehlender Krankheitsprogression fortgesetzt. Da die Beobachtungsdauer in der Studie MEDALIST für alle Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen jeweils an das Behandlungsende gekoppelt war (siehe Tabelle 8), erfolgte die Erhebung ebendieser Endpunkte ab Woche 25 – mit Ausnahme der geplanten Nachbeobachtung nach Behandlungsende – somit nur bei Patientinnen und Patienten, bei denen zu Woche 25 ein klinischer Nutzen feststellbar war und keine Progression der MDS vorlag. Da nach der Visite zu Woche 25 (Tag 1, Zyklus 1 der Extensionsphase) lediglich 100 (65 %) Patientinnen und Patienten im Luspatercept-Arm und 26 (34 %) Patientinnen und Patienten im Placeboarm weiter mit der Studienmedikation behandelt wurden, resultiert dies in einem deutlichen Unterschied in der Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen und damit einhergehend für Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen zu deutlichen Unterschieden in den geschätzten Beobachtungsdauern. Zudem liegen keine Angaben zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten über 16 Wochen nach Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation hinaus vor, da eine solche Gabe lediglich bis zu diesem Zeitpunkt erfasst wurde (siehe Tabelle 8).

Die Erhebung von Todesfällen erfolgte unabhängig vom Behandlungsende. Daher wird für die vorliegende Nutzenbewertung als Endpunkt der Kategorie Mortalität das Gesamtüberleben auf Basis einer Ereigniszeitanalyse zum finalen Datenschnitt (26.11.2020) herangezogen.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Luspatercept N ^a = 153	Placebo N ^a = 76
MEDALIST		
Alter [Jahre], MW (SD)	71 (9)	71 (11)
Geschlecht [w / m], %	39 / 61	34 / 66
Region, n (%)		
Europa	122 (80)	57 (75)
Nordamerika	31 (20)	19 (25)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Studienbeginn [Monate], Median [Q1; Q3]	44,0 [23,2; 70,4]	36,1 [24,0; 68,6]
Risikogruppe gemäß IPSS-R, n (%)		
sehr niedrig	18 (12)	6 (8)
niedrig	109 (71)	57 (75)
intermediär	25 (16)	13 (17)
hoch	1 (< 1)	0 (0)
≥ 15 % Ringsideroblasten [% der erythroiden Zellen], n (%)	153 (100)	76 (100)
SF3B1-Mutation, n (%)		
ja	141 (92)	65 (86)
nein	12 (8)	10 (13)
fehlend	0 (0)	1 (1)
Serum-Erythropoetin ^b [U/l], n (%)		
< 100	51 (33)	31 (41)
100 bis < 200	37 (24)	19 (25)
200 bis 500	43 (28)	15 (20)
> 500	21 (14)	11 (15)
fehlend	1 (< 1)	0 (0)
Serum-Ferritin [µg/l], Median [Q1; Q3]	1089,2 [679,0; 1662,0]	1122,1 [694,2; 1727,3]
Hämoglobin [g/dl], MW (SD)	7,7 (0,8)	7,6 (0,8)
Transfusionslast, n (%)		
Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen ^c		
MW (SD)	5,5 (2,8)	5,8 (3,0)
≥ 6 Einheiten	66 (43)	33 (43)
≥ 4 bis < 6 Einheiten	41 (27)	23 (30)
< 4 Einheiten	46 (30)	20 (26)
Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/24 Wochen ^d		
MW (SD) ^e	15,4 (7,7)	17,5 (8,9)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Luspatercept N^a = 153	Placebo N^a = 76
Vortherapie mit ESA, n (%)	148 (97)	70 (92)
Gründe für Abbruch der ESA-Therapie, n (%) ^f		
refraktär	144 (97)	69 (99)
intolerant	4 (3)	1 (1)
Vortherapie mit Eisenchelatoren, n (%)	71 (46)	40 (53)
Vortherapie mit G-CSF / GM-CSF, n (%)	51 (33)	22 (29)
Therapieabbruch, n (%) ^g		
bis Woche 24 ^h	25 (16) ⁱ	8 (11) ⁱ
bis Studienende ^j	153 (100)	76 (100)
Studienabbruch, n (%)		
bis Woche 24	k. A.	k. A.
bis Studienende ^k	149 (97)	64 (84)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Der Ausgangs-Erythropoetin-Wert ist definiert als höchster Erythropoetin-Wert innerhalb von 35 Tagen vor der 1. Dosis der Studienmedikation (Tag 1, Zyklus 1).</p> <p>c. Der Ausgangswert der Erythrozytenkonzentrat-Transfusionslast ist definiert als Durchschnitt der transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten pro 8 Wochen bezogen auf das 16-Wochen-Intervall vor der 1. Dosis der Studienmedikation (Tag 1, Zyklus 1).</p> <p>d. Der Ausgangswert der Erythrozytenkonzentrat-Transfusionslast ist definiert als Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten innerhalb von 24 Wochen, berechnet anhand der transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten im 16-Wochen-Intervall vor der 1. Dosis der Studienmedikation (Tag 1, Zyklus 1).</p> <p>e. Angaben beziehen sich auf die Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung von 24 Wochen im Interventions- und Kontrollarm abgeschlossen haben (siehe Fußnote „g“).</p> <p>f. Anteil bezogen auf alle Patientinnen und Patienten mit ESA-Vortherapie</p> <p>g. Anzahl (%) Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung von 24 Wochen im Interventions- vs. Kontrollarm abgeschlossen haben: 128 (84) vs. 68 (90); Anzahl (%) Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung von 48 Wochen im Interventions- vs. Kontrollarm abgeschlossen haben: 83 (54) vs. 12 (16).</p> <p>h. Der pU legt mit dem Dossier keine Gründe für den Therapieabbruch in der primären Behandlungsphase vor.</p> <p>i. eigene Berechnung</p> <p>j. Davon umfasst sind Therapieabbrüche in der primären Behandlungsphase und in der Extensionsphase. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: kein klinischer Nutzen (48 % vs. 66 %), Widerruf der Einwilligungserklärung (12 % vs. 13 %), Wechsel in Roll-Over-Studie ACE-536-LTFU-001 (19 % vs. 0 %)</p> <p>k. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Tod (29 % vs. 32 %), Wechsel in Roll-Over-Studie ACE-536-LTFU-001 (34 % vs. 28 %), Widerruf der Einwilligungserklärung (23 % vs. 17 %)</p> <p>ESA: erythropoesestimulierende Agenzien; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor; IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Studienarmen weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren durchschnittlich 71 Jahre alt, mehrheitlich männlich (61 % bzw. 66 %) und stammten überwiegend aus Europa (80 % bzw. 75 %). Die Mehrheit (ca. 72 %) der Patientinnen und Patienten befand sich in der niedrigen IPSS-R-Risikogruppe und im Durchschnitt lag der Ausgangs-Hb-Wert bei 7,6 bis 7,7 g/dl. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer durchschnittlichen Erythrozytenkonzentrat-Transfusionslast zu Baseline von ≥ 6 Einheiten/8 Wochen beträgt ca. 43 %, gefolgt von < 4 Einheiten/8 Wochen und ≥ 4 bis < 6 Einheiten/8 Wochen (mit jeweils unter 1 Drittel). Eine ESA-Vortherapie (als Monotherapie oder als Kombinationstherapie) hatten 97 % der Patientinnen und Patienten im Luspatercept-Arm und 92 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm erhalten. Dabei wurde in beiden Studienarmen ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem für die Indikation MDS nicht zugelassenen Wirkstoff (Darbepoetin alfa) vortherapiert (44 % bzw. 54 %). Fast alle Patientinnen und Patienten mit (mindestens) 1 ESA-Vortherapie waren zu Beginn der Studie refraktär gegenüber einer ESA-Behandlung.

Zum finalen Datenschnitt (26.11.2020) hatten alle Patientinnen und Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation abgebrochen. Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch war in beiden Studienarmen jeweils ein fehlender klinischer Nutzen.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Luspatercept N = 153	Placebo N = 76
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
MEDALIST		
Therapieabbruch, n (%)	153 (100)	76 (100)
≥ 24 Wochen abgeschlossen	128 (83,7)	68 (89,5)
≥ 48 Wochen abgeschlossen	83 (54,2)	12 (15,8)
Behandlungsdauer [Wochen]		
primäre Behandlungsphase ^a		
Median [Q1; Q3]	24,0 [k. A.; k. A.]	24,0 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)	22,8 (3,9)	23,0 (3,3)
gesamte Behandlungsphase ^b		
Median [Q1; Q3]	50,9 [24,0; 137,9]	24,0 [24,0; 31,5]
Mittelwert (SD)	76,7 (60,5)	31,7 (18,2)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^c		
Median [Min; Max]	34,1 [2,8; 47,7]	34,3 [1,7; 48,4]
Mittelwert (SD)	29,7 (13,3)	29,3 (14,0)
Morbidität (Transfusionsvermeidung, Symptomatik [EORTC QLQ-C30])	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a. Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation (Tag 1, Zyklus 1) bis einschließlich Woche 24		
b. Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation (Tag 1, Zyklus 1) bis zum Behandlungsende (einschließlich Extensionsphase)		
c. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie die Beobachtungsdauer berechnet wurde.		
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

In der Studie MEDALIST war die mediane Behandlungsdauer mit 50,9 Wochen im Luspatercept-Arm mehr als doppelt so lang wie im Placeboarm mit 24,0 Wochen. Dies ist darin begründet, dass die Behandlung mit der Studienmedikation nach Woche 25 lediglich bei Patientinnen und Patienten mit nachweislichem klinischen Nutzen (z. B. Reduktion der Erythrozytenkonzentrat-Transfusionslast oder Anstieg des Hb-Spiegels gegenüber dem Ausgangswert) und fehlender Krankheitsprogression fortgesetzt wurde (siehe Abschnitt I 3.1); eine Fortführung der Behandlung erfolgte häufiger im Luspatercept-Arm als im Placeboarm. Der jeweilige Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine 48-wöchige Studienbehandlung abgeschlossen haben, beträgt im Luspatercept-Arm 54 % und im Placeboarm 16 %. Eine 24-wöchige Behandlung mit der Studienmedikation haben im Luspatercept-Arm 84 % der

Patientinnen und Patienten abgeschlossen und im Placeboarm 90 %. Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt in beiden Studienarmen jeweils bei etwa 34 Monaten. Für alle Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine Angaben zur medianen bzw. mittleren Beobachtungsdauer vor. Da die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte an das Behandlungsende geknüpft ist (siehe Tabelle 8), ergeben sich jeweils Beobachtungszeiten, die sich zwischen den Studienarmen deutlich unterscheiden und im Vergleich zur Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben verkürzt sind. Für Endpunkte, zu denen im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung Auswertungen bis Woche 24 bzw. zu Woche 25 herangezogen werden, zeigt sich zum gewählten Auswertungszeitpunkt eine vergleichbare Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten in der Studie MEDALIST nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie Wirkstoffklasse ^a Wirkstoff ^a	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Luspatercept N = 153	Placebo N = 76
MEDALIST		
Gesamt	64 (41,8)	43 (56,6)
Antineoplastische Mittel	29 (45,3)	15 (34,9)
Azacitidin	14 (21,9)	6 (14,0)
Decitabin	6 (9,4)	3 (7,0)
Daratumumab	4 (6,3)	1 (2,3)
Busulfan	3 (4,7)	0 (0)
Hydroxycarbamid	3 (4,7)	1 (2,3)
Fludarabin	2 (3,1)	0 (0)
Imetelstat	1 (1,6)	2 (4,7)
Alle übrigen therapeutischen Mittel	23 (35,9)	19 (44,2)
Deferasirox	22 (34,4)	16 (37,2)
Deferipon	1 (1,6)	2 (4,7)
Deferoxamin mesilat	1 (1,6)	2 (4,7)
Antianämika	17 (26,6)	13 (30,2)
Darbepoetin alfa	7 (10,9)	7 (16,3)
Epoetin alfa	5 (7,8)	4 (9,3)
Luspatercept	3 (4,7)	1 (2,3)
Erythropoietin	2 (3,1)	1 (2,3)
Immunsuppressiva	16 (25,0)	11 (25,6)
Lenalidomid	15 (23,4)	11 (25,6)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	6 (9,4)	3 (7,0)
Andere Blutprodukte	6 (9,4)	3 (7,0)
Prüfpräparat	6 (9,4)	1 (2,3)
Prüfpräparat	6 (9,4)	1 (2,3)
Immunstimulanzien	2 (3,1)	8 (18,6)
Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor	1 (1,6)	3 (7,0)
Filgrastim	0 (0)	4 (9,3)
Anabolika zur systemischen Anwendung	0 (0)	2 (4,7)
Danazol	0 (0)	2 (4,7)
a. Zuordnung gemäß WHO Drug Dictionary, Version März 2017		
b. auf Ebene der Wirkstoffklassen / Wirkstoffe jeweils eigene Berechnung bezogen auf alle Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO: World Health Organization		

Nach Abbruch der Studienmedikation gab es – mit Ausnahme eines Wechsels von Placebo auf Luspatercept – bezüglich der Folgetherapien keine Einschränkungen. In beiden Studienarmen wurden teilweise Wirkstoffe als Folgetherapie eingesetzt, die für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind. Der Einsatz dieser erscheint aufgrund nicht vorhandener Therapiealternativen bei Patientinnen und Patienten mit MDS grundsätzlich nachvollziehbar.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
MEDALIST	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MEDALIST als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass insgesamt von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MEDALIST auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen sei, da die Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn die Charakteristika der in Deutschland lebenden Patientinnen und Patienten mit MDS gemäß Angaben im MDS-Register in Düsseldorf widerspiegeln würden (medianes Erkrankungsalter 70 bis 72 Jahre und leicht erhöhtes Auftreten der Erkrankung bei Männern) [16-18]. Darüber hinaus gibt der pU an, dass durch den Einschluss von Patientinnen und Patienten mit MDS in Europa und den USA – darunter auch in 5 Zentren in Deutschland – mehrheitlich Patientinnen und Patienten weißer Abstammung eingeschlossen worden seien. Da die an der Studie beteiligten Zentren größtenteils in westeuropäischen oder nordamerikanischen Ländern liegen, sei von einem ähnlichen Versorgungsstandard wie in Deutschland auszugehen. Aus Sicht des pU seien zwischen den beteiligten Ländern keine systematischen Unterschiede hinsichtlich der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit MDS bekannt.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Transfusionsvermeidung
 - Symptomatik erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Transfusionsvermeidung ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs ^b	Schwere UEs ^{b, c}	Abbruch wegen UEs ^b	Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs ^c)
MEDALIST	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Erythrozytentransfusion im Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation (Tag 1, Zyklus 1) bis einschließlich Woche 24</p> <p>b. enthält Ereignisse der Grunderkrankung</p> <p>c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. Die Einteilung des Schweregrads von UEs, für die keine CTCAE-Kriterien definiert sind, erfolgte durch die Prüffärztin / den Prüfarzt mittels einer 5-Punkte-Skala (Grad 1: mild; Grad 2: moderat; Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich; Grad 5: tödlich [siehe unten]).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

Anmerkungen zu eingeschlossenen Endpunkten

Transfusionsvermeidung

In Modul 4 B des Dossiers legt der pU Auswertungen für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zu verschiedenen transfusionsfreien Zeiträumen (≥ 8 Wochen, ≥ 12 Wochen, ≥ 16 Wochen, ≥ 24 Wochen, ≥ 36 Wochen und ≥ 48 Wochen) und Auswertungszeitpunkten (bis einschließlich Woche 24, bis einschließlich Woche 48 und bis Studienende) vor. Zudem stellt der pU in seinem Dossier Daten zur mittleren Änderung der Transfusionslast und zum Anteil jener Patientinnen und Patienten dar, die modifizierte HI-E(hematologic improvement – erythroid)-Kriterien auf Basis der International Working Group-Kriterien 2006 erfüllten. Dieser letztgenannte Endpunkt wurde im Nutzenbewertungsverfahren D-561 zum Wirkstoff Luspatercept [19] als Reduktion der Transfusionslast bezeichnet.

Für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hb ein vorrangiges Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei einer gleichzeitigen Freiheit von Transfusionen erreicht werden soll. Der pU begründet die Patientenrelevanz des Endpunktes in Modul 4 B des Dossiers mit den folgenden 3 Aspekten:

- Eine Vermeidung von Transfusionen geht mit einer Verhinderung von teils schwerwiegenden transfusionsbedingten Nebenwirkungen (z. B. transfusionsbedingte Infektionen, allergische Reaktionen) sowie einer Verminderung von Belastungen und potenziellen Folgekomplikationen der transfusionsbedingten Eisenaufnahme (Vermeidung einer sekundären Hämosiderose) einher.
- Eine Steigerung und Stabilisierung der Hb-Werte bewirkt eine Linderung der anämiebedingten Symptomatik, wodurch der Allgemeinzustand der oftmals älteren, komorbiden Patientinnen und Patienten mit MDS verbessert werden kann.
- Eine Vermeidung von Transfusionen und die verbesserte Kontrolle der Anämie gehen mit einer psychosozialen Entlastung und einem spürbaren Zeitgewinn einher. Die Patientinnen und Patienten mit MDS können ihren Alltag wieder selbstbestimmter und flexibler gestalten.

Hierzu ist anzumerken, dass die beiden letzteren Aspekte (anämiebedingte Symptome [z. B. Fatigue] und psychosoziale Aspekte) im Rahmen klinischer Studien grundsätzlich direkt über patientenberichtete Endpunkte (Patient-reported Outcomes [PROs]) abgebildet werden können und sollten. Das Argument des pU, dass (im Rahmen der üblichen Studiendauer in der Regel nicht erfasste) Folgekomplikationen mittels einer Transfusionsvermeidung verhindert werden können, ist per se nachvollziehbar und eine Vermeidung von Transfusionen wird als patientenrelevant erachtet. Grundsätzlich ist jedoch eine Erhebung von Daten zum Endpunkt Transfusionsvermeidung über den gesamten Studienzeitraum erforderlich. Aufgrund des Designs der Studie MEDALIST (Therapieabbruch bei einem fehlenden klinischen Nutzen / bei Krankheitsprogression zu Woche 25 mit Beobachtungsende 16 Wochen nach Behandlungsende) ist eine valide Interpretation und Bewertung der Ergebnisse zum vorliegenden Endpunkt zu Auswertungszeitpunkten nach Woche 24 jedoch nicht möglich (siehe Abschnitt I 3.2, vom pU vorgelegte Auswertungszeitpunkte).

Für die vorliegende Bewertung wird daher eine Transfusionsvermeidung von 24 Wochen (bis zum Ende der primären Behandlungsphase) als maßgeblicher Zeitraum herangezogen. Dabei wird eine Transfusionsvermeidung von 24 Wochen grundsätzlich als ausreichend angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) ausgehen zu können. Es verbleibt jedoch die Unsicherheit, ob die Patientinnen und Patienten tatsächlich in allen Fällen über die primäre Behandlungsphase hinaus frei von Erythrozytentransfusionen

waren und ob Folgekomplikationen (Organkomplikationen durch sekundäre Häm siderose) bei dem hier betroffenen Patientenkollektiv tatsächlich in relevantem Umfang vermieden werden konnten. Aufgrund dieser beschriebenen Unsicherheiten können die beobachteten Effekte in diesem Endpunkt daher nicht quantifiziert werden (siehe Abschnitt I 5.2).

Eine Transfusionsvermeidung ist dabei von einer Reduktion der Transfusionslast abzugrenzen, da eine bloße Reduktion der Transfusionsmenge nicht per se patientenrelevant ist. Folglich werden die Ergebnisse zum Endpunkt Reduktion der Transfusionslast für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen und lediglich im I Anhang D ergänzend dargestellt.

Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

In der Studie MEDALIST wurde zur Erhebung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils der EORTC QLQ-C30 verwendet. Der EORTC QLQ-C30 ist ein generisches Instrument, das zur Erfassung von Symptomen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen validiert ist und das durch zahlreiche Zusatzmodule ergänzt werden kann. Zudem stellt der EORTC QLQ-C30 im Anwendungsgebiet der MDS das in Studien am häufigsten verwendete Instrument dar [20]. Da die Leitsymptome von MDS (z. B. Fatigue und [Belastungs-]Dyspnoe) über den EORTC QLQ-C30 abgefragt werden, wird dieses Instrument in der vorliegenden Situation für die Nutzenbewertung herangezogen.

Der pU legt in Modul 4 B des Dossiers für die Symptom- und Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung bzw. einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte und ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100). Für das Verfahren der Nutzenbewertung sind für EORTC-Fragebögen nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen [21]. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Gemäß Leitlinien ist Ziel der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS eine Verringerung der Zytopenie-assoziierten Symptomatik und eine Verbesserung der Lebensqualität [14,15,22]. In der Studie MEDALIST zeigt sich im Studienverlauf allerdings bei einem ähnlich hohen Anteil der Patientinnen und Patienten jeweils eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um das Responsekriterium 10 Punkte. Daher werden in der vorliegenden Datensituation beide Operationalisierungen berücksichtigt und die Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens in der Gesamtschau interpretiert.

Nebenwirkungen

In der Studie MEDALIST wurde der Schweregrad von UEs nach CTCAE, Version 4.03, klassifiziert. UEs, deren Schweregrad nicht gemäß CTCAE definiert ist, wurden durch die Prüffärztin / den Prüfarzt mit einer 5-Punkte-Skala folgendermaßen bewertet:

- Grad 1 – mild: vorübergehendes oder leichtes Unbehagen; keine Einschränkung der Aktivität; keine medizinische Intervention / Therapie erforderlich
- Grad 2 – moderat: leichte bis mäßige Einschränkung der Aktivität, etwas Unterstützung kann erforderlich sein; keine oder minimale medizinische Intervention / Therapie erforderlich
- Grad 3 – schwer: deutliche Einschränkung der Aktivität, in der Regel ist eine gewisse Unterstützung erforderlich; medizinische Intervention / Therapie erforderlich, Krankenhausaufenthalt ist möglich
- Grad 4 – lebensbedrohlich: extreme Einschränkung der Aktivität, erhebliche Unterstützung erforderlich; erhebliche medizinische Intervention / Therapie erforderlich, Krankenhausaufenthalt oder Hospizversorgung wahrscheinlich
- Grad 5 – tödlich: das Ereignis ist tödlich

Aufgrund einer hinreichenden Ähnlichkeit zwischen den 5 vom pU gewählten Kriterien und den 5 generischen CTCAE-Kriterien [23] bleibt dieses Vorgehen für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Der pU legt mit dem Dossier für die Gesamtrate der SUEs, schweren UEs und Abbrüche wegen UEs keine zusätzlichen Analysen vor, bei denen Ereignisse der Grunderkrankung, z. B. Anämie (Preferred Term [PT]), Myelodysplastisches Syndrom (PT) oder Transformation zu einer akuten myeloischen Leukämie (PT), unberücksichtigt bleiben. Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass in der Studie MEDALIST keine Ereignisse identifiziert wurden, bei denen eine alternative Ätiologie (z. B. eine sich verschlimmernde Vorerkrankung oder die Studientherapie) mit einer hinreichenden Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Die Gesamtraten der SUEs, schweren UEs und Abbrüche wegen UEs einschließlich der erkrankungsbezogenen Ereignisse werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, da nur wenige solcher Ereignisse aufgetreten sind und in der vorliegenden Datensituation davon ausgegangen wird, dass diese in die jeweilige Auswertung eingehenden Ereignisse keine relevanten Auswirkungen auf die Studienergebnisse haben.

Anmerkungen zum Instrument Quality of Life-E (QoL-E)

Der pU legt in Modul 4 B des Dossiers ergänzend Analysen zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem QoL-E vor [24]. Hierbei handelt es sich um einen spezifischen Fragebogen zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte bei Patientinnen und Patienten mit MDS. In der Studie MEDALIST wurde der QoL-E in der Version 3.0 verwendet. Da diese Version des Fragebogens nicht validiert ist und zudem Unklarheiten bei der Scorebildung bestehen, werden diese Auswertungen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Der pU begründet die ergänzende Darstellung mit der

Nutzenbewertung des G-BA zu Luspatercept, in der der QoL-E, Version 3.0, bereits zu einem früheren Zeitpunkt aufgrund einer unzureichenden Validität nicht berücksichtigt wurde [19].

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Transfusionsvermeidung ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUE ^b	Schwere UEs ^{b, c}	Abbruch wegen UEs ^b	Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs ^c)
MEDALIST	N	N	N	H ^d	H ^d	N	N	N	N

a. definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Erythrozytentransfusion im Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation (Tag 1, Zyklus 1) bis einschließlich Woche 24
b. enthält Ereignisse der Grunderkrankung
c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 . Die Einteilung des Schweregrads von UEs, für die keine CTCAE-Kriterien definiert sind, erfolgte durch die Prüfarztin / den Prüfarzt mittels einer 5-Punkte-Skala (Grad 1: mild; Grad 2: moderat; Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich; Grad 5: tödlich [zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1, Nebenwirkungen]).
d. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 20 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; N: niedrig; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für alle Endpunkte – mit Ausnahme der Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität – als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten zur Symptomatik (erhoben mit dem EORTC QLQ-C30) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mit dem EORTC QLQ-C30) wird aufgrund der hohen Anteile an Patientinnen und Patienten (> 20 %), die nicht in den Auswertungen berücksichtigt wurden, als hoch eingestuft.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Luspatercept mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine erythropetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder die für diese nicht geeignet ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zur Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben sind im I Anhang B und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüche wegen UEs im I Anhang C dargestellt. Im I Anhang D erfolgt eine ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu den Endpunkten Reduktion der Transfusionslast und Gesamthospitalisierung.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Luspatercept		Placebo		Luspatercept vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MEDALIST					
Mortalität					
Gesamtüberleben ^b	153	46,0 [42,0; n. b.] 45 (29,4)	76	n. e. [43,1; n. b.] 24 (31,6)	0,99 [0,59; 1,64]; 0,958
<p>a. HR und KI: Cox-Regressionsmodell, p-Wert: Log Rank Test, jeweils stratifiziert nach IPSS-R-Risikogruppe zu Baseline (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär) und durchschnittlicher Transfusionslast zu Baseline (≥ 6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen vs. < 6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen)</p> <p>b. Auswertung bezieht sich auf den Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation (Tag 1, Zyklus 1) bis zum finalen Datenschnitt (26.11.2020)</p> <p>HR: Hazard Ratio; IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Luspatercept		Placebo		Luspatercept vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MEDALIST					
Morbidity					
Transfusionsvermeidung ^b	153	20 (13,1)	76	1 (1,3)	9,84 [1,36; 71,31]; 0,024
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)					
Verbesserung um ≥ 10 Punkte ^c					
Fatigue	109	32 (29,4)	54	24 (44,4)	0,67 [0,44; 1,01]; 0,056
Übelkeit und Erbrechen	110	17 (15,5)	54	5 (9,3)	1,71 [0,67; 4,38]; 0,263
Schmerzen	109	25 (22,9)	54	14 (25,9)	0,86 [0,49; 1,50]; 0,591
Dyspnoe	106	24 (22,6)	54	16 (29,6)	0,77 [0,45; 1,31]; 0,335
Schlaflosigkeit	108	27 (25,0)	54	18 (33,3)	0,77 [0,47; 1,25]; 0,290
Appetitverlust	109	22 (20,2)	53	9 (17,0)	1,21 [0,59; 2,46]; 0,602
Verstopfung	110	31 (28,2)	53	13 (24,5)	1,16 [0,67; 2,01]; 0,601
Diarrhö	110	11 (10,0)	53	6 (11,3)	0,84 [0,33; 2,15]; 0,718
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ^d					
Fatigue	109	50 (45,9)	54	14 (25,9)	1,76 [1,07; 2,89]; 0,026
Übelkeit und Erbrechen	110	17 (15,5)	54	7 (13,0)	1,19 [0,51; 2,74]; 0,690
Schmerzen	109	27 (24,8)	54	14 (25,9)	0,99 [0,56; 1,73]; 0,962
Dyspnoe	106	30 (28,3)	54	10 (18,5)	1,56 [0,81; 3,01]; 0,186
Schlaflosigkeit	108	19 (17,6)	54	18 (33,3)	0,53 [0,30; 0,93]; 0,028
Appetitverlust	109	22 (20,2)	53	10 (18,9)	1,06 [0,53; 2,14]; 0,860
Verstopfung	110	15 (13,6)	53	5 (9,4)	1,42 [0,54; 3,76]; 0,477
Diarrhö	110	16 (14,5)	53	5 (9,4)	1,59 [0,57; 4,40]; 0,376
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30					
Verbesserung um ≥ 10 Punkte ^e					
globaler Gesundheitsstatus	110	31 (28,2)	53	12 (22,6)	1,24 [0,69; 2,25]; 0,476
körperliche Funktion	110	25 (22,7)	54	18 (33,3)	0,70 [0,42; 1,16]; 0,163
Rollenfunktion	110	30 (27,3)	54	18 (33,3)	0,82 [0,50; 1,34]; 0,425
emotionale Funktion	110	18 (16,4)	53	11 (20,8)	0,81 [0,41; 1,59]; 0,542
kognitive Funktion	110	29 (26,4)	53	14 (26,4)	1,01 [0,58; 1,76]; 0,968
soziale Funktion	110	26 (23,6)	53	16 (30,2)	0,76 [0,45; 1,30]; 0,322
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ^f					
globaler Gesundheitsstatus	110	33 (30,0)	53	11 (20,8)	1,47 [0,80; 2,67]; 0,213

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Luspatercept		Placebo		Luspatercept vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
körperliche Funktion	110	34 (30,9)	54	7 (13,0)	2,33 [1,12; 4,87]; 0,024
Rollenfunktion	110	35 (31,8)	54	19 (35,2)	0,90 [0,58; 1,41]; 0,652
emotionale Funktion	110	28 (25,5)	53	14 (26,4)	0,99 [0,57; 1,72]; 0,973
kognitive Funktion	110	29 (26,4)	53	17 (32,1)	0,83 [0,50; 1,36]; 0,458
soziale Funktion	110	36 (32,7)	53	16 (30,2)	1,10 [0,68; 1,79]; 0,687
Nebenwirkungen^b					
UEs ^g (ergänzend dargestellt)	153	145 (94,8)	76	70 (92,1)	–
SUEs ^g	153	40 (26,1)	76	16 (21,1)	1,25 [0,75; 2,08]; 0,395
schwere UEs ^{g, h}	153	55 (35,9)	76	27 (35,5)	1,01 [0,70; 1,45]; 0,978
Abbruch wegen UEs ^g	153	12 (7,8)	76	4 (5,3)	1,54 [0,50; 4,79]; 0,454
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs ^{h, i})	153	8 (5,2)	76	0 (0)	8,50 [0,50; 145,34]; 0,044 ^{j, k}
<p>a. RR, KI und p-Wert mittels CMH-Methode, stratifiziert nach IPSS-R-Risikogruppe zu Baseline (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär) und durchschnittlicher Transfusionslast zu Baseline (≥ 6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen vs. < 6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen)</p> <p>b. Auswertung bezieht sich auf den Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation (Tag 1, Zyklus 1) bis einschließlich Woche 24</p> <p>c. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 25 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>d. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 25 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verschlechterung der Symptomatik.</p> <p>e. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 25 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>f. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 25 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>g. enthält Ereignisse der Grunderkrankung</p> <p>h. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3; Die Einteilung des Schweregrads von UEs, für die keine CTCAE-Kriterien definiert sind, erfolgte durch die Prüffärztin / den Prüfarzt mittels einer 5-Punkte-Skala (Grad 1: mild; Grad 2: moderat; Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich; Grad 5: tödlich [zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1, Nebenwirkungen]).</p> <p>i. umfasst überwiegend die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Synkope (PT) und Präsynkope (PT)</p> <p>j. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [25]); Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.</p> <p>k. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Luspatercept		Placebo		Luspatercept vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Gesamtüberleben, Transfusionsvermeidung und alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, und für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bis zum finalen Datenschnitt (26.11.2020) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidity

Transfusionsvermeidung

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich bis einschließlich Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, werden Responderanalysen sowohl zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Woche 25 herangezogen (siehe Abschnitt I 4.1).

Fatigue und Schlaflosigkeit

Für die Endpunkte Fatigue und Schlaflosigkeit zeigt sich für die Auswertungen zur Verbesserung gegenüber Studienbeginn jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Auswertung zur Verschlechterung gegenüber Studienbeginn zeigt sich für den Endpunkt Fatigue ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, für den Endpunkt Schlaflosigkeit hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für diese beiden Endpunkte ist dieser Unterschied jedoch jeweils nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich sowohl für die Auswertungen zur Verbesserung als auch für die Auswertungen zur Verschlechterung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, werden Responderanalysen sowohl zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Woche 25 herangezogen (siehe Abschnitt I 4.1).

Körperliche Funktion

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich für die Auswertung zur Verbesserung gegenüber Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für die Auswertung zur Verbesserung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für die Auswertung zur Verschlechterung gegenüber Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich sowohl für die Auswertungen zur Verbesserung als auch für die Auswertungen zur Verschlechterung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich bis einschließlich Woche 24 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (≤ 64 Jahre vs. 65 bis 74 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- durchschnittliche Transfusionslast zu Baseline
(< 4 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen vs. ≥ 4 bis 6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen vs. ≥ 6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert

< 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den im Dossier vorgelegten Subgruppenergebnissen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben waren keine Subgruppenanalysen präspezifiziert und im Dossier des pU liegen diese nicht vor.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [26].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte Transfusionsvermeidung und Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Morbidität geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Transfusionsvermeidung

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

Symptomatik

Fatigue und Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30)

Der Ausgangswert in der Symptomskala Fatigue beträgt im Median im Luspatercept-Arm 33,3 Punkte und im Placeboarm 38,9 Punkte, in der Symptomskala Schlaflosigkeit jeweils im Median 33,3 Punkte (Skalenspannweite jeweils von 0 bis 100 Punkte, niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik). Dies entspricht zu Studienbeginn somit jeweils einer leichten bis mittelschweren Symptomatik. Da selbst Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung der Symptome (mit Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn) zu Woche 25 größtenteils keine schwere Symptomatik aufweisen, werden die Endpunkte Fatigue und Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Symptomskala) jeweils der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Luspatercept vs. zweckmäßige Vergleichstherapie (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Luspatercept vs. Placebo Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	46,0 vs. n. e. HR: 0,99 [0,59; 1,64] p = 0,958	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Transfusionsvermeidung	13,1 % vs. 1,3 % RR: 9,84 [1,36; 71,31] RR: 0,10 [0,01; 0,74] ^c p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^d
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Verbesserung um ≥ 10 Punkte		
Fatigue	29,4 % vs. 44,4 % RR: 0,67 [0,44; 1,01] p = 0,056	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	15,5 % vs. 9,3 % RR: 1,71 [0,67; 4,38] p = 0,263	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	22,9 % vs. 25,9 % RR: 0,86 [0,49; 1,50] p = 0,591	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	22,6 % vs. 29,6 % RR: 0,77 [0,45; 1,31] p = 0,335	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	25,0 % vs. 33,3 % RR: 0,77 [0,47; 1,25] p = 0,290	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	20,2 % vs. 17,0 % RR: 1,21 [0,59; 2,46] p = 0,602	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	28,2 % vs. 24,5 % RR: 1,16 [0,67; 2,01] p = 0,601	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Luspatercept vs. zweckmäßige Vergleichstherapie (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Luspatercept vs. Placebo Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Diarrhö	10,0 % vs. 11,3 % RR: 0,84 [0,33; 2,15] p = 0,718	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte		
Fatigue	45,9 % vs. 25,9 % RR: 1,76 [1,07; 2,89] RR: 0,57 [0,35 0,93] ^c p = 0,026	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Übelkeit und Erbrechen	15,5 % vs. 13,0 % RR: 1,19 [0,51; 2,74] p = 0,690	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	24,8 % vs. 25,9 % RR: 0,99 [0,56; 1,73] p = 0,962	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	28,3 % vs. 18,5 % RR: 1,56 [0,81; 3,01] p = 0,186	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	17,6 % vs. 33,3 % RR: 0,53 [0,30; 0,93] p = 0,028	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Appetitverlust	20,2 % vs. 18,9 % RR: 1,06 [0,53; 2,14] p = 0,860	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	13,6 % vs. 9,4 % RR: 1,42 [0,54; 3,76] p = 0,477	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	14,5 % vs. 9,4 % RR: 1,59 [0,57; 4,40] p = 0,376	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Luspatercept vs. zweckmäßige Vergleichstherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Luspatercept vs. Placebo Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
Verbesserung um ≥ 10 Punkte		
globaler Gesundheitsstatus	28,2 % vs. 22,6 % RR: 1,24 [0,69; 2,25] p = 0,476	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	22,7 % vs. 33,3 % RR: 0,70 [0,42; 1,16] p = 0,163	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	27,3 % vs. 33,3 % RR: 0,82 [0,50; 1,34] p = 0,425	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	16,4 % vs. 20,8 % RR: 0,81 [0,41; 1,59] p = 0,542	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	26,4 % vs. 26,4 % RR: 1,01 [0,58; 1,76] p = 0,968	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	23,6 % vs. 30,2 % RR: 0,76 [0,45; 1,30] p = 0,322	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte		
globaler Gesundheitsstatus	30,0 % vs. 20,8 % RR: 1,47 [0,80; 2,67] p = 0,213	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	30,9 % vs. 13,0 % RR: 2,33 [1,12; 4,87] RR: 0,43 [0,21; 0,89] ^c p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Rollenfunktion	31,8 % vs. 35,2 % RR: 0,90 [0,58; 1,41] p = 0,652	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	25,5 % vs. 26,4 % RR: 0,99 [0,57; 1,72] p = 0,973	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Luspatercept vs. zweckmäßige Vergleichstherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Luspatercept vs. Placebo Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
kognitive Funktion	26,4 % vs. 32,1 % RR: 0,83 [0,50; 1,36] p = 0,458	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	32,7 % vs. 30,2 % RR: 1,10 [0,68; 1,79] p = 0,687	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	26,1 % vs. 21,1 % RR: 1,25 [0,75; 2,08] p = 0,395	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	35,9 % vs. 35,5 % RR: 1,01 [0,70; 1,45] p = 0,978	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	7,8 % vs. 5,3 % RR: 1,54 [0,50; 4,79] p = 0,454	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs)	5,2 % vs. 0,0 % RR: 8,50 [0,50; 145,34] p = 0,044 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: gering ^f
<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_o)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1, Transfusionsvermeidung</p> <p>e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>f. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptomatisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; Das Ausmaß wird als gering eingestuft.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
–	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Transfusionsvermeidung: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
–	gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ EORTC QLQ-C30 – körperliche Funktion (Verschlechterung um ≥ 10 Punkte): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von unterschiedlicher Ergebnissicherheit und unterschiedlichen Ausmaßes. Diese zeigen sich allesamt für Endpunkte mit einer verkürzten Beobachtungsdauer.

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung ergibt sich ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Dem positiven Effekt stehen auf der negativen Seite ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen (Ausmaß: beträchtlich) in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie ein Hinweis auf einen höheren Schaden (Ausmaß: gering) bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen gegenüber.

Der Vorteil einer Gabe von Luspatercept, der sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt, spiegelt sich demnach nicht in weiteren Endpunkten wider, die prinzipiell mit einer Vermeidung von Transfusionen assoziiert sein können: Eine Linderung von anämiebedingten Symptomen (z. B. Fatigue und [Belastungs-]Dyspnoe) ist nicht gezeigt. Darüber hinaus zeigt sich für einzelne Dimensionen der gesundheitsbezogenen

Lebensqualität jeweils kein Effekt (darunter globaler Gesundheitsstatus und soziale Funktion) bis hin zu einem nachteiligen Effekt (körperliche Funktion). Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Luspatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist ^b	eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Luspatercept für sie nicht infrage kommt. Sofern erforderlich, kann in der vorliegenden Indikation auch die Anwendung von Epoetin, ggf. in Kombination mit G-CSF, indiziert sein. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2020 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Luspatercept festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Celgene. A phase 3, double-blind, randomized study to compare the efficacy and safety of Luspatercept (ACE-536) versus placebo for the treatment of anemia due to IPSS-R very low, low, or intermediate risk myelodysplastic syndromes in subjects with ring sideroblasts who require red blood cell transfusions; study ACE-536-MDS-001; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
3. Celgene. A phase 3, double-blind, randomized study to compare the efficacy and safety of Luspatercept (ACE-536) versus placebo for the treatment of anemia due to IPSS-R very low, low, or intermediate risk myelodysplastic syndromes in subjects with ring sideroblasts who require red blood cell transfusions; study ACE-536-MDS-001; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2019.
4. Celgene. A Phase 3, Double-Blind, Randomized Study To Compare The Efficacy And Safety Of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo For The Treatment Of Anemia Due To IPSS-R Very Low, Low, Or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes In Subjects With Ring Syderoblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions [online]. [Zugriff: 31.05.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003454-41.
5. Celgene. A Study of Luspatercept (ACE-536) to Treat Anemia Due to Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MEDALIST) [online]. 2021 [Zugriff: 31.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631070>.
6. Celgene. A Phase 3, double-blind, randomized study to compare the efficacy and safety of Luspatercept (ACE-536) versus placebo for the treatment of anemia due to IPSS-R very low, low, or intermediate risk myelodysplastic syndromes in subjects with ring sideroblasts who require red blood cell transfusions; Clinical Study Report Synopsis [online]. [Zugriff: 30.05.2023]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>.
7. Oliva EN, Platzbecker U, Garcia-Manero G et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts Treated with Luspatercept in the MEDALIST Phase 3 Trial. J Clin Med 2021; 11(1): 27. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm11010027>.

8. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med* 2020; 382(2): 140-151. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1908892>.
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20): 2391-2405. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.
10. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120(12): 2454-2465. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489>.
11. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006; 108(2): 419-425. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-10-4149>.
12. Bristol Myers Squibb. Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 28.06.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten; Gesamtnovelle 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 29.06.2023]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf.
14. Hofmann WK, Platzbecker U, Götze K et al. Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome, MDS); Leitlinie [online]. 2023 [Zugriff: 29.06.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds/@@pdf-latest?filename=myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds.pdf>.
15. Killick SB, Ingram W, Culligan D et al. British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2021; 194(2): 267-281. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.17612>.
16. Germing U, Strupp C, Kündgen A et al. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2004; 89(8): 905-910.
17. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: Data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res* 2011; 35(12): 1591-1596. <https://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2011.06.001>.
18. Gattermann N, Kündgen A, Kellermann L et al. The impact of age on the diagnosis and therapy of myelodysplastic syndromes: results from a retrospective multicenter analysis in Germany. *Eur J Haematol* 2013; 91(6): 473-482. <https://dx.doi.org/10.1111/ejh.12196>.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome (MDS)) [online]. 2020 [Zugriff: 05.07.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/572/>.
20. Stauder R, Lambert J, Desruol-Allardin S et al. Patient-reported outcome measures in studies of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: Literature review and landscape analysis. *Eur J Haematol* 2020; 104(5): 476-487. <https://dx.doi.org/10.1111/ejh.13389>.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5. November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [online]. [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs>.
22. Fenaux P, Haase D, Santini V et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(dagger☆). *Ann Oncol* 2021; 32(2): 142-156. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.002>.
23. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Version 4.03 [online]. 2010 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
24. Oliva EN, Nobile F, Dimitrov BD. Development and validation of OOL-E instrument for the assessment of health-related quality of life in myelodysplastic syndromes. *Open Med* 2013; 8(6): 835-844. <https://dx.doi.org/10.2478/s11536-013-0196-z>.
25. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
luspatercept OR ACE-536

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
luspatercept* OR ACE-536 OR ACE536 OR (ACE 536)

3.. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
luspatercept OR ACE-536 OR ACE536 OR ACE 536

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

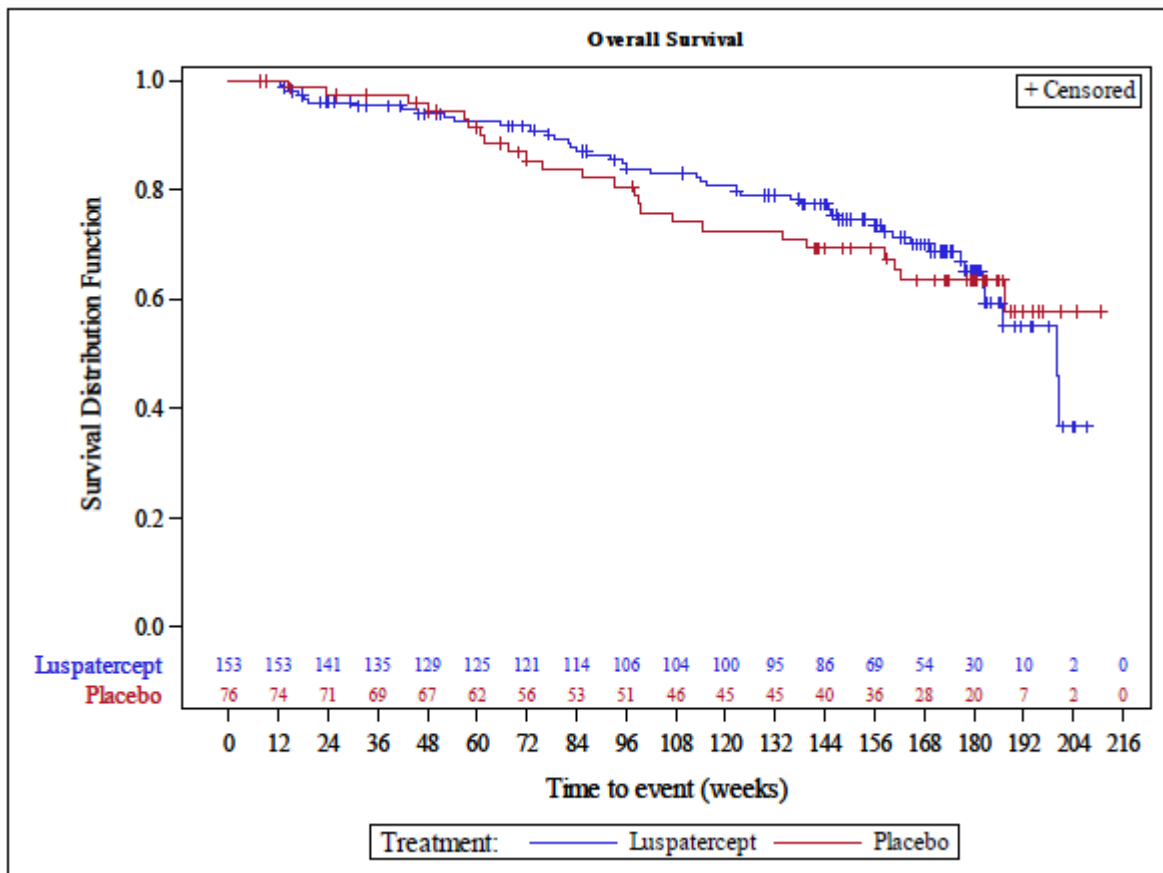


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt: 26.11.2020)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten der UEs, SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Luspatercept N = 153	Placebo N = 76
MEDALIST		
Gesamtrate UEs^{c, d}	145 (94,8)	70 (92,1)
Blood and lymphatic system disorders	22 (14,4)	12 (15,8)
Anaemia	10 (6,5)	5 (6,6)
Cardiac disorders	32 (20,9)	11 (14,5)
Eye disorders	12 (7,8)	1 (1,3)
Gastrointestinal disorders	78 (51,0)	25 (32,9)
Constipation	14 (9,2)	6 (7,9)
Diarrhoe	24 (15,7)	6 (7,9)
Nausea	23 (15,0)	6 (7,9)
General disorders and administration site conditions	93 (60,8)	36 (47,4)
Asthenia	28 (18,3)	6 (7,9)
Fatigue	32 (20,9)	10 (13,2)
Oedema peripheral	19 (12,4)	11 (14,5)
Pyrexia	10 (6,5)	5 (6,6)
Infections and infestations	57 (37,3)	26 (34,2)
Injury, poisoning and procedural complications	19 (12,4)	12 (15,8)
Fall	11 (7,2)	5 (6,6)
Investigations	25 (16,3)	10 (13,2)
Metabolism and nutrition disorders	42 (27,5)	17 (22,4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	54 (35,3)	27 (35,5)
Back pain	22 (14,4)	6 (7,9)
Myalgia	10 (6,5)	5 (6,6)
Nervous system disorders	59 (38,6)	18 (23,7)
Dizziness	23 (15,0)	4 (5,3)
Headache	21 (13,7)	5 (6,6)
Psychiatric disorders	21 (13,7)	7 (9,2)
Renal and urinary disorders	19 (12,4)	7 (9,2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	49 (32,0)	20 (26,3)
Cough	20 (13,1)	8 (10,5)
Dyspnoea	18 (11,8)	3 (3,9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	21 (13,7)	15 (19,7)
Vascular disorders	28 (18,3)	9 (11,8)
Hypertension	10 (6,5)	5 (6,6)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Luspatercept N = 153	Placebo N = 76
SOC ^b PT ^b		
a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Anhang 4-G zu Modul 4 B des Dossiers übernommen c. Ereignisse, die im Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation (Tag 1, Zyklus 1) bis einschließlich Woche 24 aufgetreten sind d. enthält Ereignisse der Grunderkrankung MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Luspatercept N = 153	Placebo N = 76
SOC ^b PT ^b		
MEDALIST		
Gesamtrate SUEs ^{c, d}	40 (26,1)	16 (21,1)
Infections and infestations	14 (9,2)	8 (10,5)
Injury, poisoning and procedural complications	8 (5,2)	3 (3,9)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Anhang 4-G zu Modul 4 B des Dossiers übernommen c. Ereignisse, die im Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation (Tag 1, Zyklus 1) bis einschließlich Woche 24 aufgetreten sind d. enthält Ereignisse der Grunderkrankung MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Luspatercept N = 153	Placebo N = 76
MEDALIST		
Gesamtrate schwere UEs^{c, d, e} (CTCAE-Grad ≥ 3)	55 (35,9)	27 (35,5)
Blood and lymphatic system disorders	13 (8,5)	8 (10,5)
Anaemia	9 (5,9)	4 (5,3)
Neutropenia	5 (3,3)	5 (6,6)
General disorders and administration site conditions	12 (7,8)	3 (3,9)
Infections and infestations	14 (9,2)	7 (9,2)
Injury, poisoning and procedural complications	8 (5,2)	3 (3,9)
Metabolism and nutrition disorders	13 (8,5)	3 (3,9)
Nervous system disorders	8 (5,2)	0 (0)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Anhang 4-G zu Modul 4 B des Dossiers übernommen</p> <p>c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. Die Einteilung des Schweregrads von UEs, für die keine CTCAE-Kriterien definiert sind, erfolgte durch die Prüffärztin / den Prüfarzt mittels einer 5-Punkte-Skala (Grad 1: mild; Grad 2: moderat; Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich; Grad 5: tödlich [zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1, Nebenwirkungen]).</p> <p>d. Ereignisse, die im Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation (Tag 1, Zyklus 1) bis einschließlich Woche 24 aufgetreten sind</p> <p>e. enthält Ereignisse der Grunderkrankung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 23: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Luspatercept N = 153	Placebo N = 76
MEDALIST		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^{b, c}	12 (7,8)	4 (5,3)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0)	1 (1,3)
Thrombocytosis	0 (0)	1 (1,3)
General disorders and administration site conditions	2 (1,3)	1 (1,3)
Fatigue	2 (1,3)	0 (0)
General physical health deterioration	0 (0)	1 (1,3)
Infections and infestations	2 (1,3)	0 (0)
Sepsis	2 (1,3)	0 (0)
Investigations	1 (0,7)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	1 (0,7)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0,7)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0,7)	0 (0)
Myalgia	1 (0,7)	0 (0)
Neoplasm benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (1,3)	2 (2,6)
Myelodysplastic syndrome	0 (0)	1 (1,3)
Transformation to acute myeloid leukemia	2 (1,3)	1 (1,3)
Nervous system disorders	3 (2,0)	0 (0)
Headache	1 (0,7)	0 (0)
Memory impairment	1 (0,7)	0 (0)
Parkinson's disease	1 (0,7)	0 (0)
Renal and urinary disorders	2 (1,3)	0 (0)
Chronic kidney disease	1 (0,7)	0 (0)
Renal failure	1 (0,7)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0,7)	0 (0)
Pulmonary fibrosis	1 (0,7)	0 (0)
Vascular disorders	1 (0,7)	0 (0)
Shock haemorrhagic	1 (0,7)	0 (0)
a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Anhang 4-G zu Modul 4 B des Dossiers übernommen		
b. Ereignisse, die im Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation (Tag 1, Zyklus 1) bis einschließlich Woche 24 aufgetreten sind		
c. enthält Ereignisse der Grunderkrankung		

Tabelle 23: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Luspatercept N = 153	Placebo N = 76
SOC ^a PT ^a		

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (Reduktion der Transfusionslast, Gesamthospitalisierung)

Tabelle 24: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Luspatercept			Placebo			Luspatercept vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn ^b MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^c [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien- beginn ^b MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^c [95 %-KI]	
MEDALIST							
Morbidität							
Transfusionslast/ 24 Wochen	128	15,4 (7,7)	-4,87 [-6,26; -3,48]	68	17,5 (8,9)	1,00 [-0,74; 2,73]	-5,86 [-7,77; -3,95]; < 0,001
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden.</p> <p>b. transfundierte Erythrozytenkonzentrat-Einheiten innerhalb von 24 Wochen, berechnet anhand der transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten im 16-Wochen-Intervall vor der 1. Dosis der Studienmedikation (Tag 1, Zyklus 1)</p> <p>c. ANCOVA Modell adjustiert nach IPSS-R-Risikogruppe zu Baseline (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär), durchschnittlicher Transfusionslast zu Baseline (≥ 6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen vs. < 6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen) und Baselinewert</p> <p>IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>							

Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Luspatercept		Placebo		Luspatercept vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MEDALIST					
Morbidität					
Gesamthospitalisierung ^b	153	34 (22,2)	76	17 (22,4)	0,99 [0,60; 1,64]; 0,977
<p>a. RR, KI und p-Wert mittels CMH-Methode, stratifiziert nach IPSS-R-Risikogruppe zu Baseline (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär) und durchschnittlicher Transfusionslast zu Baseline (≥ 6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen vs. < 6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen)</p> <p>b. Auswertung bezieht sich auf den Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation (Tag 1, Zyklus 1) bis einschließlich Woche 24</p> <p>IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1 B, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Behandlung mit Reblozyl® sollte durch einen Arzt / eine Ärztin mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Erkrankungen eingeleitet werden.

Dosierung

Vor jeder Reblozyl®-Anwendung muss der Hämoglobinspiegel (Hb-Spiegel) der Patient:innen bestimmt werden. Wenn vor der Dosisgabe eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat (EK) erfolgt, ist der Hb-Spiegel vor der Transfusion als Grundlage für die Dosierung heranzuziehen.

Die empfohlene Anfangsdosis von Reblozyl® ist 1,0 mg/kg, verabreicht einmal alle 3 Wochen.

Bei Patient:innen, die nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden Dosen der Anfangsdosis 1,0 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, ist die Dosis auf 1,33 mg/kg zu erhöhen. Bei Patient:innen, die nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden Dosen von 1,33 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, ist die Dosis auf 1,75 mg/kg zu erhöhen. Die Dosis sollte nicht häufiger als alle 6 Wochen (2 Anwendungen) erhöht werden und sollte die maximale Dosis von 1,75 mg/kg einmal alle 3 Wochen nicht übersteigen. Die Dosis sollte nicht unmittelbar nach einer Dosisverzögerung erhöht werden.

Bei Patient:innen mit einem Vordosis-Hb-Spiegel von > 9 g/dl, die noch keine Transfusionsunabhängigkeit erreicht haben, ist nach Ermessen des Arztes / der Ärztin eventuell eine Dosiserhöhung erforderlich. Das Risiko eines Hb-Anstiegs über den Zielschwellenwert bei gleichzeitiger Transfusion kann nicht ausgeschlossen werden.

Wenn ein Patient/eine Patientin kein Ansprechen (z. B. Transfusionsunabhängigkeit) mehr zeigt, ist die Dosis um eine Dosisstufe zu erhöhen (siehe Tabelle 1-13).

Erhöhung auf die nächste Dosisstufe

Die Erhöhung der Dosis auf die nächste Dosisstufe bei MDS auf Grundlage der aktuellen Dosis ist in der nachfolgenden Tabelle 1-13 angegeben.

Tabelle 1-13: Erhöhung auf die nächste Dosisstufe bei MDS

Aktuelle Dosis	Erhöhte Dosis
0,8 mg/kg	1,0 mg/kg
1,0 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

Dosisreduktion und Dosisverzögerung

Im Falle eines Hb-Anstiegs > 2 g/dl im Vergleich zum Vordosis-Hb-Wert innerhalb von 3 Wochen ohne Transfusion ist die Reblozyl®-Dosis um eine Dosisstufe zu reduzieren.

Ist der Hb-Wert ohne Transfusion für mindestens 3 Wochen \geq 11,5 g/dl, sollte mit der nächsten Dosis gewartet werden, bis der Hb-Wert \leq 11,0 g/dl ist. Kommt es gleichzeitig zu einem schnellen Anstieg des Hb-Werts im Vergleich zum Vordosis-Hb-Wert (> 2 g/dl innerhalb von 3 Wochen ohne Transfusion), ist nach der Dosisverzögerung eine Dosisreduktion um eine Stufe zu erwägen.

Die Dosis darf nicht unter 0,8 mg/kg gesenkt werden.

Die Dosisreduktionen während der Behandlung mit Luspatercept sind in der nachfolgenden Tabelle 1-14 aufgeführt.

Tabelle 1-14: Dosisreduktionen für Luspatercept bei MDS

Aktuelle Dosis	Dosisreduktion
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Dosisänderung aufgrund von Nebenwirkungen

Anweisungen für Behandlungsunterbrechungen oder Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Luspatercept-Behandlung sind in der nachfolgenden Tabelle 1-15 aufgeführt.

Tabelle 1-15: Anweisungen für Dosisänderungen

Behandlungsbedingte Nebenwirkungen*	Anweisungen für diese Dosis
Nebenwirkungen Grad 2 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation), einschließlich Hypertonie Grad 2 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung unterbrechen • Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis nach Besserung der Nebenwirkung oder Rückbildung zum Ausgangsniveau
Hypertonie Grad ≥ 3 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung unterbrechen • Wiederaufnahme der Behandlung mit einer reduzierten Dosis gemäß der Anleitung zur Dosisreduktion, sobald der Blutdruck eingestellt ist
Andere persistierende Nebenwirkungen Grad ≥ 3 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung unterbrechen • Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis oder einer reduzierten Dosis gemäß der Anleitung zur Dosisreduktion nach Besserung der Nebenwirkung oder Rückbildung zum Ausgangsniveau
Herde extramedullärer Hämatopoese (EMH), die schwerwiegende Komplikationen verursachen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung abbrechen

* Grad 1: leicht; Grad 2: mittelschwer; Grad 3: schwer und Grad 4: lebensbedrohlich.

Versäumte Dosen

Falls eine geplante Anwendung der Behandlung versäumt oder verzögert wurde, erhalten Patient:innen so bald wie möglich Reblozyl® und die Dosisgabe wird wie verordnet fortgesetzt mit mindestens drei Wochen Abstand zwischen den Dosen.

Patient:innen mit Verlust des Ansprechens

Wenn Patient:innen nicht mehr auf Reblozyl® ansprechen, sollten die ursächlichen Faktoren (z. B. ein Blutungsereignis) überprüft werden. Wenn typische Ursachen für einen Verlust des hämatologischen Ansprechens ausgeschlossen wurden, ist eine Dosiserhöhung, wie oben beschrieben, zu erwägen (siehe Tabelle 1-13).

Behandlungsabbruch

Die Behandlung mit Reblozyl® ist abzubrechen, wenn Patient:innen nach 9 Wochen Behandlung (3 Dosen) mit der höchsten Dosis keine Reduktion der Transfusionslast oder Anstieg des Hb-Werts verzeichnen, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen) oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

- *Patient:innen, die eine Behandlung zur Kontrolle des Wachstums von Herden extramedullärer Hämatopoese benötigen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)*

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Erhöhter Blutdruck

In der pivotalen Studie bei MDS verzeichneten Patient:innen, die Luspatercept erhielten, einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks von 5 mmHg gegenüber dem Ausgangswert (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Behandlung darf nur begonnen werden, wenn der Blutdruck adäquat eingestellt ist. Der Blutdruck sollte vor jeder Luspatercept-Anwendung überwacht werden. Eine Anpassung oder Verzögerung der Luspatercept-Dosis kann erforderlich sein und die Patient:innen sollten gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien für Hypertonie behandelt werden (siehe Tabelle 5 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Der potenzielle Nutzen einer Behandlung mit Reblozyl® muss bei anhaltender Hypertonie oder bei Verschlimmerung einer bereits bestehenden Hypertonie neu bewertet werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Weitere ausführliche Informationen sind Modul 3 B Abschnitt 3.4 sowie der aktuellen Fach- und Gebrauchsinformation für Luspatercept (Reblozyl®) zu entnehmen.

Gemäß Risikomanagementplan wurden bzgl. der Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit (Sicherheitsbedenken) zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung durchgeführt:

- *Patientenkarte für Patientinnen, die mit Reblozyl® (Luspatercept) behandelt werden*
- *Checkliste für die Behandlung mit Reblozyl® (Luspatercept)*

Die behördlich genehmigten Schulungsmaterialien sowie die Fach- und Gebrauchsinformation stehen auf einer von BMS erstellten Internetseite

(<https://www.bms.com/de/our-medicines.html#reblozyl>) zum Herunterladen oder zur Bestellung zur Verfügung.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3) ...	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.12
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.13
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.14
II 2.7 Versorgungsanteile	II.15
II 3 Literatur.....	II.16

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.14

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in
der GKV-Zielpopulation II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EK	Erythrozytenkonzentrat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IPSS-R	International prognostic Scoring System revised (überarbeitetes internationales prognostisches Punktesystem)
MDS	myelodysplastische Syndrome
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der myelodysplastischen Syndrome (MDS) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Luspatercept im vorliegenden Anwendungsgebiet angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist [1].

Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und für sie eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Luspatercept nicht infrage kommt.

Der pU operationalisiert die Zielpopulation u. a. als Patientinnen und Patienten mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß dem überarbeiteten internationalen prognostischen Punktesystem (IPSS-R) für MDS [2] und fasst diese Gruppe insgesamt als Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS zusammen.

Darüber hinaus zieht der pU die aktuelle Klassifikation der MDS der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit Ringsideroblasten heran. Gemäß dieser Klassifikation muss der Anteil der Ringsideroblasten an erythroiden Zellen mindestens 15 % bzw. mindestens 5 % bei gleichzeitigem Vorliegen einer SF3B1-Mutation betragen [3].

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

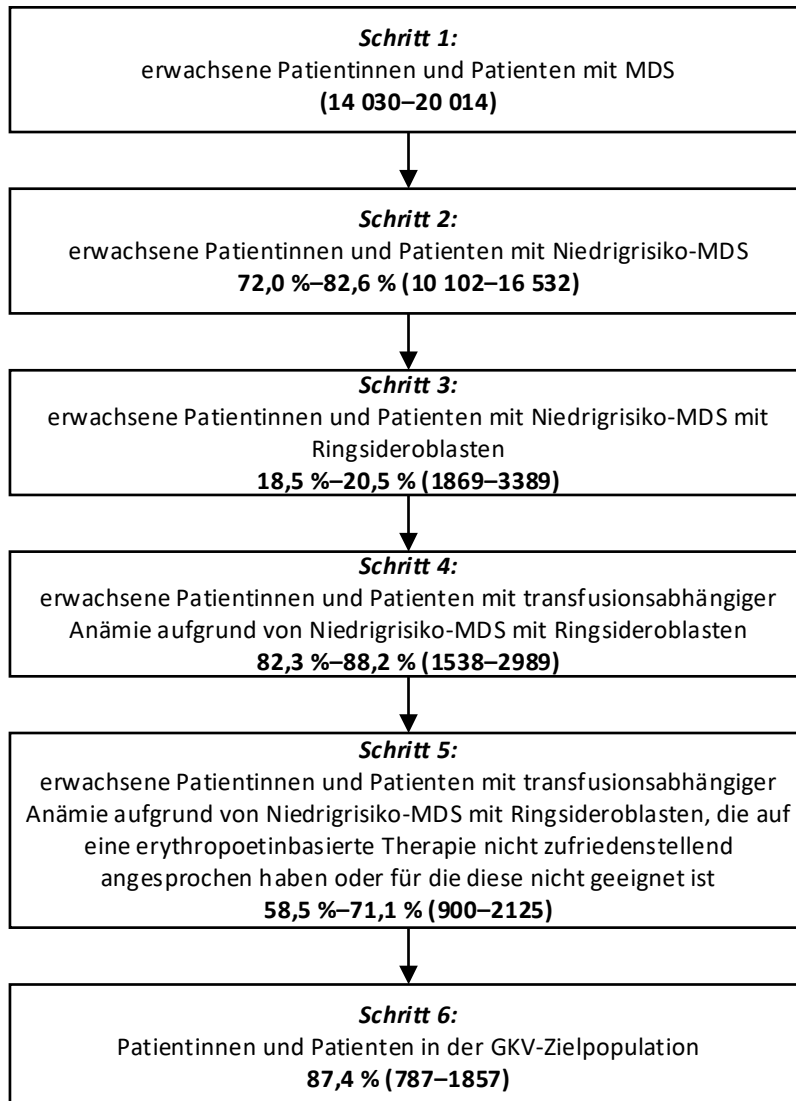
Derzeit kommen dem pU zufolge – neben Luspatercept – für die symptomatische Behandlung der Niedrigrisiko-MDS nur eine regelmäßige Erythrozytenkonzentrat(EK)-Transfusionstherapie, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren, infrage.

Laut pU besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf an einem Arzneimittel, das zu einer besseren Kontrolle der Erkrankung, insbesondere der Anämie, führt und Folgekomplikationen frühzeitig vorbeugt sowie die Lebensqualität verbessert.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU ermittelt die Patientenzahl anhand der Methodik, die er bereits im Dossier zum vorangegangenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Luspatercept im Jahr 2020 im selben Anwendungsgebiet vorgelegt hatte [4]. Die einzelnen Schritte hierzu sind in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MDS: myelodysplastische Syndrome

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Im vorliegenden Verfahren nimmt der pU Aktualisierungen und Korrekturen seiner Berechnung aus dem Jahr 2020 [4] vor, die im Folgenden beschrieben werden. Für alle

anderen (unveränderten) Schritte wird auf die entsprechende Dossierbewertung aus dem Jahr 2020 [5] verwiesen.

Untere Grenze: aktualisierte durchschnittliche jährliche Steigerungsrate der Inzidenz myeloischer Leukämien sowie Korrektur der 5-Jahres-Prävalenz

Für seine damalige Herleitung der unteren Grenze der Zielpopulation [4] berechnete der pU anhand einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) [6] die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate der Inzidenz von myeloischen Leukämien (Code C92.- gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) bei Erwachsenen in den Jahren 2012 bis 2016 in Höhe von 1,76 %. Für das vorliegende Verfahren ermittelt der pU mit der entsprechenden Vorgehensweise auf Basis einer aktualisierten Datenbankabfrage (Datenstand: 13.09.2022) beim ZfKD am RKI [7] eine Steigerungsrate in den Jahren 2015 bis 2019 in Höhe von 0,57 %.

Zusätzlich hat der pU folgende Korrekturen bei der Berechnung der 5-Jahres-Prävalenz der MDS vorgenommen:

- korrekte Übertragung der Inzidenz von 4090 Patientinnen und Patienten mit MDS
- korrekte Verknüpfung von Überlebenswahrscheinlichkeiten mit prognostizierten Inzidenzen für Patientinnen und Patienten mit sehr niedrigem Risiko

Unter Anwendung der aktualisierten Steigerungsrate sowie der genannten Korrekturen schätzt der pU die 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland auf 14 030 Patientinnen und Patienten mit MDS (damaliges Verfahren: 14 836 [4]). Diese Anzahl verrechnet der pU im Weiteren mit ermittelten Anteilswerten analog zum damaligen Verfahren (siehe untere Grenzen der Anteilswerte in den Schritten 2 bis 5 in [5]) und gibt für die untere Grenze als Ergebnis eine Anzahl von 900 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation – vor Veranschlagung eines GKV-Anteils – an.

Spanne: aktualisierter GKV-Anteil

Der pU zieht die im vorliegenden Verfahren aktualisierte und korrigierte untere Grenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten (n = 900) und die obere Grenze aus seinem Dossier zum damaligen Verfahren (n = 2125) [4] heran. Unter Berücksichtigung eines für das Jahr 2022 aktualisierten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,4 % [8,9] ermittelt der pU eine Anzahl von 787 bis 1857 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die vom pU ermittelten Patientenzahlen sind mit Unsicherheit behaftet. Dies ergibt sich aus den weiterhin bestehenden

Unsicherheiten, die bereits in der vorangegangenen Dossierbewertung zum Verfahren zu Luspatercept im gleichen Anwendungsgebiet [5] angemerkt wurden (siehe dort Abschnitt 3.1.2) und von denen die maßgeblichen im Folgenden zusammengefasst dargestellt sind.

Untere Grenze

- Vernachlässigung von Patientinnen und Patienten, die vor dem Jahr 2013 an MDS erkrankt sind und im Jahr 2018 noch leben
- Übertragung der Risikoverteilung gemäß IPSS-R, die der pU in Schritt 2 auf prävalente Patientinnen und Patienten anwendet, auf neu erkrankte Patientinnen und Patienten in der Ausgangsbasis
- Übertragung von Steigerungsraten der Inzidenz myeloischer Leukämien auf MDS

Obere Grenze

- Unklarheit, ob Patientinnen und Patienten mehrfach erfasst wurden
- Unklarheit, ob die Nichteignung einer erythropoetinbasierten Therapie bei allen Patientinnen und Patienten vorliegt, die eine solche Therapie nicht erhalten haben

Beide Grenzen

- hohe Patientenanteile mit fehlenden Angaben zur Risikostratifizierung nach IPSS-R
- ein möglicherweise höherer Anteilswert von Patientinnen und Patienten mit Ringsideroblasten als vom pU veranschlagt
- Unklarheit, ob die Beendigung einer Therapie mit erythropoesestimulierenden Agenzien in jedem Fall durch ein nicht zufriedenstellendes Ansprechen bedingt ist

Einordnung in vorheriges Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet

Im Dossier zu Luspatercept aus dem Jahr 2020 im gleichen Anwendungsgebiet [4] wurde eine Anzahl von 835 bis 1866 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation angegeben. Die nun vom pU angegebene Anzahl von 787 bis 1857 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation basiert – bei gleicher Methodik – auf aktuelleren Daten und ist insbesondere wegen der zusätzlichen Korrekturen vorzuziehen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht insgesamt von tendenziell steigenden Fallzahlen aus. Unter Zuhilfenahme der bereits beschriebenen durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate der Inzidenz von myeloischen Leukämien [7] (0,57 %) schätzt der pU für das Jahr 2028 als Inzidenz eine Anzahl von 4329 bis 5867 Patientinnen und Patienten mit MDS und eine Prävalenz von 14 851 bis 21 185 Patientinnen und Patienten mit MDS.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Luspatercept	Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist ^b	787–1857	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Sie ist jedoch gegenüber der Angabe im vorherigen Dossier im gleichen Anwendungsgebiet (835–1866 Patientinnen und Patienten [4]) aufgrund von Aktualisierungen und Korrekturen vorzuziehen.
<p>a. Angabe des pU b. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und für sie eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Luspatercept nicht infrage kommt. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MDS: myelodysplastische Syndrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung

Der pU liefert keine Angaben zu den Gesamtkosten der Kombination aus EK-Transfusions- und Chelattherapie, jedoch zu den separaten Komponenten (siehe folgende Absätze).

Der pU macht für die Chelattherapie Angaben zum Wirkstoff Deferoxamin. Für Deferasirox gibt der pU an, dass dieser Wirkstoff bei transfusionsabhängiger Anämie mit Niedrigrisiko-MDS nur zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung angezeigt ist, wenn Deferoxamin kontraindiziert oder unangemessen ist. Dies ist jedoch kein nachvollziehbarer Grund, die Kosten für Deferasirox nicht darzustellen. Deferasirox ist nicht explizit von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgeschlossen und kann bei einem Teil der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie mit Niedrigrisiko-MDS unter Beachtung der Zulassung [10] angewendet werden.

Darüber hinaus geht der pU bei der bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit EK von einer patientenindividuellen Behandlung und somit von patientenindividuell unterschiedlichen Kosten aus. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zur EK-Transfusionstherapie in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

Zum Verbrauch und zu den Kosten macht der pU für Luspatercept jeweils Angaben sowohl für das 1. Therapiejahr als auch je Folgejahr. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben je Folgejahr dargestellt und bewertet. Der Grund hierfür ist, dass es sich um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlicher Therapie handelt.

II 2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht für Luspatercept und für Deferoxamin – in Übereinstimmung mit den Fachinformationen [1,11] – von einer kontinuierlichen Behandlung aus.

Laut pU wird Luspatercept 1-mal alle 3 Wochen als subkutane Injektion verabreicht. Der pU setzt für die Kostenberechnung eine Anzahl von 17,4 Behandlungstagen pro Jahr an. Der Fachinformation für Luspatercept [1] ist zu entnehmen, dass in Abhängigkeit vom Hämoglobinwert ggf. längere behandlungsfreie Intervalle zwischen den Behandlungen empfohlen werden, wodurch – wie vom pU korrekt angemerkt – eine geringere Anzahl an Behandlungen pro Jahr möglich ist.

Deferoxamin wird an 5 bis 7 Tagen pro Woche über einen Zeitraum von 8 bis 12 Stunden oder über einen Zeitraum von 24 Stunden als langsame subkutane Infusion verabreicht [11]. Der pU ermittelt auf dieser Basis eine Spanne von 260,7 bis 365 Behandlungstagen pro Jahr.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Luspatercept und Deferoxamin pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [1,11].

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe für Luspatercept entsprechen der Spanne aus minimaler und maximaler Erhaltungsdosis gemäß Fachinformation (0,8 mg/kg bis 1,75 mg/kg Körpergewicht) [1].

Für Deferoxamin veranschlagt der pU die durchschnittliche Tagesdosis, die laut Fachinformation in der Regel zwischen 20 mg/kg und 60 mg/kg Körpergewicht liegt [11].

Der Verbrauch von Luspatercept und Deferoxamin richtet sich nach dem Körpergewicht [1,11]. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht für Erwachsene gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 in Höhe von 77 kg zugrunde [12]. Mittlerweile sind die Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2021 verfügbar [13]. Denen zufolge liegt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77,7 kg. Dies hat jedoch unter Berücksichtigung von Verwurf keine Auswirkungen auf die vom pU berechneten Spannen der Arzneimittelkosten.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Luspatercept und Deferoxamin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2023 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Luspatercept veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Es ist zu beachten, dass gemäß Fachinformation [1] vor jeder Anwendung von Luspatercept der Hämoglobinspiegel bestimmt werden muss.

Für Deferoxamin gibt der pU an, dass zusätzlich notwendige GKV-Leistungen durch die Bereitstellung einer Infusionspumpe anfallen. Beispielhaft benennt der pU die Infusionspumpe FOLFusor SV 4 (Pharmazentralnummer [PZN]: 09717461, Hilfsmittel-Nr. 03.29.07.0074), welche zur 1-maligen Verwendung bestimmt und laut Hersteller ausdrücklich für die Verabreichung von Deferoxamin getestet ist [14]. Eine allgemeingültige Bezifferung der Kosten ist laut pU aufgrund individueller und nicht öffentlicher Verträge zwischen Leistungserbringern und Kostenträgern nicht möglich. Darüber hinaus fallen keine Kosten für

eine Infusionspumpe zur 1-maligen Verwendung an, wenn Applikationssysteme verwendet werden, die für einen längerfristigen Einsatz bestimmt sind. Gemäß Fachinformation [11] können intravenöse Infusionssysteme zur Implantation verwendet werden. Insgesamt können daher die Kosten auch niedriger liegen als der Betrag von 174,23 €, die der pU pro Infusionspumpe und pro Behandlung veranschlagt.

Für Luspatercept und Deferoxamin veranschlagt der pU Kosten in Höhe von 100 € bzw. 54 € für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe 1-mal je applikationsfertige Einheit. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung für Luspatercept abweichen [15,16].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Luspatercept Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 64 185,82 € bis 126 631,63 €. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die angegebenen Arzneimittelkosten für Luspatercept sind für die vom pU veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [15,16]. Es ist zu beachten, dass zusätzliche Kosten für die wiederholte Bestimmung des Hämoglobinspiegels anfallen. Bei längeren behandlungsfreien Intervallen zwischen den Behandlungen können geringere Kosten entstehen (siehe Abschnitt II 2.1). Da in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen wird, dass EK-Transfusionen und Chelattherapie, sofern indiziert, auch bei einer Behandlung mit Luspatercept durchgeführt werden, fallen ggf. für Luspatercept weitere Kosten für diese zusätzlichen Therapien an.

Für die bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit EK gibt der pU korrekt an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

Für die Chelattherapie mit Deferoxamin an 5 bis 7 Tagen pro Woche ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 77 911,24 € bis 134 859,47 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Die vom pU angegebenen Spannen für Arzneimittelkosten sowie Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die von ihm veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können niedriger liegen als vom pU angegeben. Die Jahrestherapiekosten für die Chelattherapie fallen niedriger aus als vom pU angegeben, wenn Patientinnen und Patienten mit Deferasirox unter Beachtung der Zulassung behandelt werden.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Luspatercept	Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist	62 445,82– 124 891,63	0	1740,00	64 185,82– 126 631,63	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel. Es fallen Kosten für die wiederholte Bestimmung des Hämoglobinspiegels an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen. Bei längeren behandlungsfreien Intervallen zwischen den Behandlungen können geringere Kosten entstehen. Ggf. fallen weitere Kosten für EK-Transfusionen und eine Chelattherapie an.
eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung ^b	haben oder für die diese nicht geeignet ist	patientenindividuell	nicht zutreffend	nicht zutreffend	patientenindividuell	Die Kosten für die bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit EK sind patientenindividuell unterschiedlich. Die vom pU angegebenen Spannen für Arzneimittelkosten für Deferoxamin sowie Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die von ihm veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel.
bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit EK		18 411,68– 51 555,52	45 421,76– 63 593,95	14 077,80– 19 710,00	77 911,24– 134 859,47	Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können niedriger liegen als vom pU angegeben. Die Jahrestherapiekosten für die Chelattherapie fallen niedriger aus als vom pU angegeben, wenn Patientinnen und Patienten mit Deferasirox behandelt werden.
Deferoxamin						
<p>a. Angaben des pU b. Der pU liefert keine Angaben zum Wirkstoff Deferasirox, der nicht explizit von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgeschlossen ist. EK: Erythrozytenkonzentrat; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MDS: myelodysplastische Syndrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass sich eine quantitative Aussage zu den Versorgungsanteilen derzeit schwierig gestaltet.

Der pU verweist korrekt auf die Kontraindikationen gemäß Fachinformation von Luspatercept [1]. Die Unverträglichkeit gegenüber Luspatercept lässt laut pU keine relevante Einschränkung der Anwendungshäufigkeit erwarten.

Da dem pU zufolge mit Luspatercept erstmals ein Arzneimittel zur aktiven Behandlung im Anwendungsgebiet zur Verfügung steht, ist seiner Aussage nach aufgrund von Patientenpräferenzen eine Reduktion der Versorgungsanteile nicht zu erwarten.

Der pU gibt außerdem an, dass Luspatercept vorwiegend im ambulanten Sektor verordnet wird.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bristol-Myers Squibb Pharma. Reblozyl 25 mg / 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. 2020.
2. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012; 120(12): 2454-2465.
<https://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489>.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127(20): 2391-2405.
<https://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.
4. Celgene. Luspatercept (Reblozyl); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 06.07.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/572/#dossier>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Luspatercept (myelodysplastische Syndrome) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB VV; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 28.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g20-16_luspatercept_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
6. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 18.10.2019]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
7. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, Myeloische Leukämie (C92), Letzte Aktualisierung: 13.09.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 06.07.2023]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html.
8. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2022 [online]. 2023 [Zugriff: 06.07.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.

9. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe [online]. 2023 [Zugriff: 12.03.2023]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=81983305&p_sprache=D&p_help=&p_indnr=249&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.
10. Novartis Pharma. EXJADE Filmtabletten. 2006.
11. Demo Pharmaceuticals. Deferoxaminmesilat 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2017 [online]. 2013 [Zugriff: 14.04.2023]. URL: <https://info.diagnosia.com/de-de/p/1136756/deferoxaminmesilat-2-g>.
12. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 06.07.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?blob=publicationFile>.
13. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.07.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
14. Baxter Deutschland. Baxter INFusor. Die Elastomerpumpe [online]. [Zugriff: 06.07.2023]. URL: <https://ecatalog.baxter.com/ecatalog/loadResource.blob?bid=20002949>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 06.07.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.
16. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen; Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen [online]. 2022 [Zugriff: 06.07.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.