



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Luspatercept (D-946) (Neubewertung Orphan > 30 Mio:
Myelodysplastische Syndrome mit transfusionsabhängiger
Anämie, vorbehandelt)

Vom 2. November 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	21
4.	Verfahrensablauf	21
5.	Beschluss.....	23
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	34
B.	Bewertungsverfahren.....	41
1.	Bewertungsgrundlagen	41
2.	Bewertungsentscheidung.....	41
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	41
2.2	Nutzenbewertung.....	41
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	42
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	43
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	47
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	48
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	48
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	49

5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	49
5.2	Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH	98
5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	101
5.4	Stellungnahme der AkdÄ.....	105
5.5	Stellungnahme der Geron Corporation	121
5.6	Stellungnahme der DGHO	129
D.	Anlagen	145
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	145
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	157

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Luspatercept (Reblozyl) wurde am 1. August 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Reblozyl zur Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie bei myelodysplastischen Syndromen (MDS) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 21. Januar 2021 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Luspatercept im Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Mit Schreiben vom 1. Dezember 2022 wurde dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilt, dass für Luspatercept die 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Dezember 2021 bis November 2022 überschritten wurde. Mit Beschluss vom 2. Februar 2023 wurde das Verfahren bis zum 16. Oktober 2023 ausgesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 2. Februar 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 16. Oktober 2023 aufgefordert. Mit Beschluss vom 6. April 2023 wurde der maßgebliche Zeitpunkt für die Übermittlung des Dossiers auf den 15. Mai 2023 vorgezogen, um eine Diskussion zum neuen Anwendungsgebiet der nicht-transfusionsabhängigen β -Thalassämie (Beschluss des G-BA vom 21. September 2023) in engem zeitlichem Abstand zu ermöglichen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo am 11. Mai 2023 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Luspatercept (D-946) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Luspatercept (D-946) nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Luspatercept (D-946) (Reblozyl) gemäß Fachinformation

Reblozyl 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 Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.11.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Luspatercept:

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1 Neben Luspatercept sind zur Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) die Wirkstoffe Azacitidin, Deferasirox, Deferoxamin, Epoetin alfa, Epoetin zeta, Imatinib, Lenalidomid sowie Erythrozytenkonzentrate zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die allogene Stammzelltransplantation in Betracht. Es wird jedoch vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten für eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Luspatercept nicht infrage kommen. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher nicht in Betracht.
- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V oder von nicht-medikamentösen Behandlungen vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind.

Für die so definierte Behandlungssituation werden laut den vorliegenden Leitlinien verschiedene Behandlungsoptionen genannt. Hierzu zählen insbesondere Lenalidomid, hypomethylierende Substanzen (wie Azacitidin und Decitabin) und eine immunsupprimierende Therapie mit Antithymozyten-Globulin in Kombination mit Ciclosporin A. Lenalidomid wird spezifisch für Patientinnen und Patienten mit einer singulären Deletion am Chromosom 5 empfohlen. Die Therapie mit Antithymozyten-Globulin in Kombination mit Ciclosporin A wird hingegen spezifisch für Patientinnen und Patienten mit hypozellulärem Knochenmark empfohlen. Neben diesen Einschränkungen weisen die genannten Therapieoptionen als häufige Nebenwirkung die Entstehung von weiteren hämatologischen Störungen (z.B. Thrombozytopenie

oder Neutropenie) auf bzw. sind für die vorliegende Therapiesituation nicht zugelassen und werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen werden Erythrozytentransfusionen regelhaft zur Behandlung der Anämie eingesetzt. Insgesamt ist die Evidenz für die Gabe von Erythrozytenkonzentraten sehr limitiert und es lässt sich weder ein expliziter Schwellenwert (z.B. Hämoglobin (Hb)-Wert) für den Einsatz, noch eine empfohlene Frequenz ableiten.

Die Entscheidung für eine Erythrozytentransfusion wird nach Maßgabe des behandelnden Arztes anhand des klinischen Bildes der Patientin oder des Patienten getroffen. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit einer bedarfsgerechten Erythrozytentransfusionstherapie erfolgt in Kombination mit einer Chelattherapie zur Verhinderung einer Eisenüberladung des Organismus, welche gemäß der Zulassung eingesetzt wird.

Laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ist der Standard in der Behandlung von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet die Gabe von Luspatercept.

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V scheidet ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff selbst, konkret ein Vergleich identischer Therapien, hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus. Bei dem vorliegenden Dossierverfahren handelt es sich um den Wirkstoff Luspatercept, daher wird selbiges für die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen.

Insgesamt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Luspatercept (D-946) wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Luspatercept legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der pivotalen Studie MEDALIST (ACE-536-MDS-001) vor. Hierbei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie.

In die der Nutzenbewertung zugrunde gelegten Studie MEDALIST wurden Patientinnen und Patienten mit Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß IPSS-R (International Prognostic Scoring System - revised), mit Ringsideroblasten und Transfusionsabhängigkeit, eingeschlossen.

Es wurden 229 Patientinnen und Patienten in einer 2:1 Randomisierung einer Behandlung mit Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) (153 Patientinnen und Patienten) oder dem

Kontroll-Arm mit Placebo + BSC (76 Patientinnen und Patienten) zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Anzahl der Transfusionen zu Baseline (≥ 6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen vs. < 6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen) und dem IPSS-R-Risikoscore (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär) zu Baseline.

Die Patientinnen und Patienten wiesen ein mittleres Alter von 71 Jahren auf und erhielten zu Baseline im Median 6 Erythrozytentransfusionen innerhalb der letzten 8 Wochen.

In beiden Studienarmen waren Erythrozytentransfusionen nach ärztlichem Ermessen bei niedrigem Hb-Wert, anämiebedingten Symptomen oder Begleiterkrankungen erlaubt. In Kombination mit der Gabe von Erythrozytenkonzentraten konnte eine Chelattherapie nach ärztlichem Ermessen entsprechend der Zulassung eingesetzt werden.

Die Studie MEDALIST unterteilt sich in eine Screeningphase, Behandlungsphase (Primär- und Extensionsphase) und Follow-up-Phase. Die primäre Behandlungsphase dauerte bis zu 24 Wochen, die Extensionsphase der Behandlung begann ab Woche 25 und erstreckte sich bis zum Behandlungsabbruch. Die Langzeitnachbeobachtung erfolgte für bis zu 3 Jahre nach letzter Gabe der Studienmedikation. Im Anschluss an die primäre Behandlungsphase (Woche 25) erfolgte die Beurteilung des klinischen Nutzens der Behandlung mit Luspatercept durch das ärztliche Personal. War kein klinischer Nutzen feststellbar oder lag eine Progression der MDS vor, wurde die Gabe der Studienmedikation beendet und die Patientinnen und Patienten gingen in die Langzeitnachbeobachtung über. Lag ein klinischer Nutzen vor und war keine Progression der MDS feststellbar, traten die Patientinnen und Patienten in die Extensionsphase ein, in der die randomisierte Therapiezuweisung und Verblindung aufrechterhalten blieb.

Nach Überprüfung des klinischen Nutzens nach Studienwoche 24 brachen eine Vielzahl der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation ab. Dies erfolgte häufiger im Placebo- als im Luspaterceptarm. Ein Wechsel zwischen den Behandlungsarmen (Cross-over) war im Studienverlauf nicht erlaubt.

Die Transfusionsvermeidung (Transfusionsfreiheit) ≥ 8 Wochen (Woche 1 bis 24) war der primäre Endpunkt der Studie MEDALIST. Daneben wurden u.a. das Gesamtüberleben und Endpunkte der Kategorien Morbidität (Symptomatik, Hospitalisierung, weitere Endpunkte zur Transfusionsvermeidung), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Die Studie MEDALIST wurde im Zeitraum von Februar 2016 bis November 2020 in insgesamt 65 Studienzentren in Europa und Nordamerika durchgeführt.

Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen zum finalen Datenschnitt der Studie MEDALIST vom 26.11.2020 vorgelegt.

Für alle Endpunkte, deren Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt war (betrifft die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen), wurden aufgrund einer relevanten Anzahl an Behandlungsabbrüchen nach Studienwoche 24 in beiden Studienarmen Auswertungen bis einschließlich Woche 24 bzw. zu Woche 25 für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Endpunktkategorie Mortalität wird das Gesamtüberleben auf Basis einer Ereigniszeitanalyse zum finalen Datenschnitt herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zur Zensurierung der Patientin oder des Patienten.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Transfusionsvermeidung (Transfusionsfreiheit)

Der Endpunkt Transfusionsvermeidung ist definiert als Zeitraum ohne Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionen über eine bestimmte Dauer im Studienverlauf. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen zu verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsvermeidung, einschließlich der Transfusionsvermeidung bis zum Studienende, vorgelegt. Die Transfusionsvermeidung ≥ 8 Wochen stellt den primären Endpunkt der Studie MEDALIST dar.

Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen häufige und lebenslange EK-Transfusionen. Die erforderlichen Transfusionen können trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.

Die Gabe von EK-Transfusionen erfolgt in der Studie MEDALIST nach Ermessen des Prüfpersonals bei niedrigen Hb-Werten, mit Anämie assoziierten Symptomen oder Komorbiditäten.

Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet ein vorrangiges Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von Anämie-bedingten Symptomen bei gleichzeitiger Freiheit von EK-Transfusionen erreicht wird.

Hinsichtlich der Auswertungen zu den verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsvermeidung wäre grundsätzlich die Transfusionsvermeidung über den gesamten Studienzeitraum vorzuziehen. Aufgrund der relevanten Anzahl an Behandlungsabbrüchen nach Ende der primären Behandlungsphase (Woche 24) wird jedoch eine Transfusionsvermeidung von 24 Wochen als maßgeblicher Zeitraum herangezogen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsvermeidung ≥ 24 Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.

Bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen liegt zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC vor. Eine Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen wurde im Interventionsarm bei 20 Personen (13,1 %) und im Kontrollarm bei einer Person (1,3 %) beobachtet.

Dieser Vorteil spiegelt sich jedoch nicht in weiteren Endpunkten wider, die prinzipiell mit einer Transfusionsvermeidung assoziiert sein können. Insbesondere zeigt sich ein nachteiliger Effekt für die Subskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30.

Insgesamt lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse zur Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept + BSC feststellen.

Das Ausmaß dieses Unterschieds wird jedoch im vorliegenden Fall, unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten, als zu gering bewertet, als dass dieses Ergebnis in der Gesamtbewertung die Ableitung eines Zusatznutzens auf Endpunktebene begründen könnte.

Weitere im Zusammenhang mit der Vermeidung von Transfusionen stehende Endpunkte (z.B. Reduktion der Transfusionslast) werden im Beschluss nicht dargestellt, da diese nicht per se patientenrelevant sind und sich aus den Daten keine Informationen ergeben, die über die Daten zum Endpunkt Transfusionsvermeidung ≥ 24 Wochen hinausgehen.

Symptomatik

Die Krankheitssymptomatik wurde mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden u.a. Responderanalysen auf der Grundlage einer Minimal Important Difference (MID) von 10 Punkten zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung bzw. einer Verschlechterung der Symptomatik für die primäre Behandlungsphase (Woche 1-24) vorgelegt.

Für die Verbesserung der Symptomatik liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

In Hinblick auf die Verschlechterung der Symptomatik zeigen sich für die Endpunkte Fatigue und Schlaflosigkeit statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Verschlechterung der Fatigue liegt ein Nachteil von Luspatercept + BSC gegenüber Placebo + BSC vor. Demgegenüber kann für die Verschlechterung der Schlaflosigkeit ein Vorteil für die Behandlung von Luspatercept + BSC festgestellt werden.

Hospitalisierung

Der Endpunkt Hospitalisierung wurde definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Datenauswertung aufgrund jeglicher Ursache (Gesamthospitalisierung) hospitalisiert wurden.

Für die Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Da es sich um eine multizentrische Studie handelt, bleibt unklar, ob regionale Unterschiede bestehen, die zu einer Verzerrung hinsichtlich der Anzahl an Hospitalisierungen führen können. Der pharmazeutische Unternehmer legt hierzu keine weiteren Informationen vor. Eine stratifizierte Randomisierung auf Ebene der Studienzentren oder Länder war in der Studie MEDALIST nicht vorgesehen. Es bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Operationalisierung des Endpunktes, da Informationen, wann die Aufnahme in ein Krankenhaus als Hospitalisierung gewertet wurde (z. B. im Hinblick auf ambulante, teilstationäre Aufnahme), nicht vorliegen. Des Weiteren kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit Ereignisse des Endpunktes ebenfalls im Rahmen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfasst werden und somit doppelt berücksichtigt werden würden.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in der Kategorie Morbidität führt die Behandlung mit Luspatercept + BSC in Bezug auf die

Verschlechterung der Symptomatik zu einem Vorteil in dem Endpunkt Schlaflosigkeit und einem Nachteil in dem Endpunkt Fatigue.

Lebensqualität

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit den Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus (Gesamteinschätzung) des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden u.a. Responderanalysen auf der Grundlage einer MID von 10 Punkten zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die primäre Behandlungsphase (Woche 1 bis 24) vorgelegt.

Es zeigt sich für die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Demgegenüber liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Therapie mit Luspatercept in der Verschlechterung der körperlichen Funktion vor.

Dieser Nachteil spiegelt sich jedoch in keiner anderen Subskala des EORTC QLQ-C30 wider. In der Gesamtschau wird weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC in der Kategorie „Lebensqualität“ abgeleitet.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Erkrankungen des Nervensystems (schwere UE)

In der Systemorganklasse Erkrankungen des Nervensystems sind bei acht Personen im Interventionsarm (5,2 %) gegenüber keiner Person im Kontrollarm Ereignisse aufgetreten. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC weder ein Vorteil noch ein Nachteil ableiten.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept zur Behandlung von Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie MEDALIST zum Vergleich von Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) gegenüber Placebo + BSC vor.

Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für Luspatercept + BSC in Bezug auf die Verschlechterung der Symptomatik ein Vorteil in dem Endpunkt Schlaflosigkeit und ein Nachteil in dem Endpunkt Fatigue.

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zur Transfusionsvermeidung vor. Für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet stellt eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen ein vorrangiges Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von Anämie-bedingten Symptomen bei gleichzeitiger Freiheit von Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen erreicht wird. Für die vorliegende Bewertung wird eine Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen als maßgeblicher Zeitraum angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ausgehen zu können.

Hinsichtlich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für eine Behandlung mit Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Dieser Vorteil spiegelt sich jedoch nicht in weiteren Endpunkten wider, die prinzipiell mit einer Transfusionsvermeidung assoziiert sein können. Insbesondere zeigt sich ein nachteiliger Effekt für die Subskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30. Insgesamt lässt sich daher auf Basis dieser Ergebnisse zur Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept + BSC feststellen.

Das Ausmaß dieses Unterschieds wird im vorliegenden Fall, unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten, jedoch als zu gering bewertet, als dass dieses Ergebnis in der Gesamtbewertung die Ableitung eines Zusatznutzens auf Endpunktebene begründen könnte.

Bei den Nebenwirkungen lässt sich für Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC in der Gesamtschau weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen.

Im Detail zeigt sich ein Nachteil in den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“.

Luspatercept kann im vorliegenden Anwendungsgebiet für einzelne Patientinnen und Patienten eine relevante Therapieoption darstellen.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten ist ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Reblozyl mit dem Wirkstoff Luspatercept aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze. Reblozyl wurde als Orphan Drug zugelassen.

Luspatercept ist zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, zugelassen.

Für die Nutzenbewertung liegen Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie MEDALIST vor, in der Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) mit Placebo + BSC verglichen wurde.

Im Gesamtüberleben zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegt für Luspatercept ein Vorteil in dem Endpunkt Schlaflosigkeit und ein Nachteil in dem Endpunkt Fatigue vor.

Für die der Bewertung zugrunde gelegten Ergebnisse zur Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen lässt sich hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ein Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept + BSC feststellen. Dieser Vorteil spiegelt sich jedoch nicht in weiteren Endpunkten wider, die prinzipiell mit einer Transfusionsvermeidung assoziiert sein können. Insbesondere zeigt sich ein nachteiliger Effekt auf die körperliche Funktion. Das Ausmaß dieses Unterschieds wird im vorliegenden Fall, unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten, jedoch als zu gering bewertet, als dass dieses Ergebnis in der Gesamtbewertung die Ableitung eines Zusatznutzens auf Endpunktebene begründen könnte.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Luspatercept kann im vorliegenden Anwendungsgebiet für einzelne Patientinnen und Patienten eine relevante Therapieoption darstellen.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten ist ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die Angaben sind mit Unsicherheit behaftet. Sie sind jedoch gegenüber der Angabe in der vorangegangenen Nutzenbewertung zu Luspatercept im gleichen Anwendungsgebiet aufgrund von Aktualisierungen und Korrekturen vorzuziehen.

Korrekturen betreffen insbesondere die Berechnung der 5-Jahres Prävalenz der MDS unter Berücksichtigung der Inzidenz von 4090 Patientinnen und Patienten mit MDS sowie einer korrekten Verknüpfung von Überlebenswahrscheinlichkeiten mit prognostizierten Inzidenzen für Patientinnen und Patienten mit sehr niedrigem Risiko.

Unabhängig davon bestehen die im vorherigen Verfahren festgestellten Unsicherheiten weiterhin.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Reblozyl (Wirkstoff: Luspatercept (D-946)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. August 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Luspatercept soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen mit transfusionsabhängiger Anämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers allen medizinischen Fachpersonen, die Luspatercept voraussichtlich anwenden werden, ein Informationspaket zur Verfügung zu stellen. Das Informationspaket enthält Informationen dazu, woher die aktuelle Fachinformation zu beziehen ist sowie eine Checkliste für medizinisches Fachpersonal, die vor Beginn jeder Behandlung, bei jeder Verabreichung und dann in regelmäßigen Abständen bei den Nachuntersuchungen einzusetzen ist. Weiterhin enthält das Informationspaket eine Patientenkarte, die das medizinische Fachpersonal Frauen im gebärfähigen Alter zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns aushändigen muss. Eine Behandlung mit Luspatercept darf nicht begonnen werden, wenn eine Frau schwanger ist. Luspatercept ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Patientinnen müssen während der Behandlung mit Luspatercept hochwirksame Verhütungsmittel anwenden. Wenn eine Patientin schwanger wird, ist Luspatercept abzusetzen. Die Behandlung mit Luspatercept ist abzubrechen, wenn Patientinnen und Patienten nach neun Wochen Behandlung (drei Dosen) mit der höchsten Dosis keine Reduktion der Transfusionslast verzeichnen, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen) oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2023).

Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten, sowie die damit verbundene Chelattherapie bedarfsgerecht angewendet. Somit sind der Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr, die Behandlungsdauer/ Behandlungen (Tage) und die Behandlungstage/ Patientin bzw. Patienten patientenindividuell unterschiedlich.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Luspatercept	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	patientenindividuell unterschiedlich			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Chelattherapie				
Deferasirox	patientenindividuell unterschiedlich			
Deferoxamin	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Der Wirkstoff Luspatercept wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, aufgerundet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<u>Luspatercept</u>	1 x 0,8 mg/kg	61,6 mg	1 x 75 mg	17,4	17,4 x 75 mg
	– 1 x 1,75 mg/kg	– 134,8 mg	– 2 x 75 mg		– 34,8 x 75 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit		patientenindividuell unterschiedlich			

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstag e/ Patienti n bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Erythrozytenkonzentraten					
Chelattherapie					
Deferasirox	7 mg/kg – 28 mg/kg	539 mg – 2 156 mg	3 x 180 mg – 2 x 900 mg + 1 x 360 mg	365,0	Patientenindividuell unterschiedlich
Deferoxamin	20 mg/kg – 60 mg/kg	1540 mg – 4620 mg	1 x 2,0 mg – 2 x 2,0 g + 2 x 0,5 g	365,0	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Es sind keine Fertigarzneimittel für die bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in der Lauer Taxe gelistet. Die Kosten der bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten sind somit nicht bezifferbar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packung sgröße	Kosten (Apotheke nabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Luspatercept, 75 mg	1 PIJ	3 974,34 €	2,00 €	383,46 €	3 588,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Nicht bezifferbar				
Chelattherapie					
Deferasirox 180 mg	90 FTA	49,88 €	2,00 €	1,83 €	46,05 €
Deferasirox 360 mg	90 FTA	130,16 €	2,00 €	5,64 €	122,52 €

Bezeichnung der Therapie	Packung sgröße	Kosten (Apothekenaufgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Deferasirox 900 mg	30 FTA	450,03 €	2,00 €	20,82 €	427,21 €
Deferoxamin 2,0 g	10 PII	588,86 €	2,00 €	27,41 €	559,45 €
Deferoxamin 0,5 g	10 PII	155,71 €	2,00 €	6,85 €	146,86 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; PII = Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

Für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen inklusive Deferoxamin ist gemäß Anlage 3 Teil 7 Ziffer 6 pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 54 € abrechnungsfähig. Gemäß Anlage 3 Teil 7b ist für Reblozyl-haltige Lösungen abweichend von Anlage 3 Teil 7 Ziffer 7 für die Herstellung pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81 € abrechnungsfähig.

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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.

Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die Verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Kenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGBV nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

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

Referenzen:

Fachinformation zu Luspatercept (Reblozyl); Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand: August 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. März 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 11. Mai 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Luspatercept (D-946) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Mai 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung

des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Luspatercept (D-946) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. August 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 25. September 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Oktober 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. November 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. September 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. September 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Oktober 2023 18. Oktober 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. November 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 2. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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)

Luspatercept (D-946) (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Mio.-Euro-Grenze: Myelodysplastische Syndrome mit transfusionsabhängiger Anämie, vorbehandelt)

Vom 2. November 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. November 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. August 2023 (BAnz AT 10.11.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Luspatercept (D-946) in der Fassung des Beschlusses vom 21. Januar 2021 zum Anwendungsgebiet Myelodysplastische Syndrome (BAnz AT 02.03.2021 B3) werden aufgehoben.**
- 2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Luspatercept (D-946) gemäß dem Beschluss vom 02. November 2023 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Luspatercept (D-946)

Beschluss vom: 2. November 2023

In Kraft getreten am: 2. November 2023

BAnz AT 30.11.2023 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. Juni 2020):

Reblozyl 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 Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. November 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Luspatercept:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Luspatercept (D-946) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; Vorteil in der Verschlechterung des Endpunktes Schlaflosigkeit, Nachteil in der Verschlechterung des Endpunktes Fatigue.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; Nachteil in der Verschlechterung der körperlichen Funktion
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Nachteil in den UE (CTCAE-Grad ≥ 3) der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie MEDALIST: Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC

Datenschnitt: 26.11.2020 (finaler Datenschnitt)

¹Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-44) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
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

Morbidität

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^c
Transfusionsvermeidung ≥ 24 Wochen^d					
	153	20 (13,1)	76	1 (1,3)	9,84 [1,36; 71,31]; 0,024
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)					
Verbesserung um ≥ 10 Punkte (Studienbeginn im Vergleich zu Woche 25) ^e					
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

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^c
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studienbeginn im Vergleich zu Woche 25)^f					
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
Hospitalisierung (bis einschließlich Woche 24)					
Aufgrund jeglicher Ursache	153	34 (22,2)	76	17 (22,4)	0,99 [0,60; 1,64]; 0,977

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^c
EORTC QLQ-C30					
Verbesserung um ≥ 10 Punkte (Studienbeginn im Vergleich zu Woche 25) ^g					
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 (Studienbeginn im Vergleich zu Woche 25) ^h					
globaler Gesundheitsstatus	110	33 (30,0)	53	11 (20,8)	1,47 [0,80; 2,67]; 0,213
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^d

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamtⁱ (ergänzend dargestellt)					
	153	145 (94,8)	76	70 (92,1)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)ⁱ					
	153	40 (26,1)	76	16 (21,1)	1,25 [0,75; 2,08]; 0,395
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^{i,j}					
	153	55 (35,9)	76	27 (35,5)	1,01 [0,70; 1,45]; 0,978
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissenⁱ					
	153	12 (7,8)	76	4 (5,3)	1,54 [0,50; 4,79]; 0,454
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs^{j,k})					
	153	8 (5,2)	76	0 (0)	8,50 [0,50; 145,34]; 0,044 ^{l,m}

^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).

^b Auswertung bezieht sich auf den Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation (Tag 1, Zyklus 1) bis zum finalen Datenschnitt (26.11.2020).

^c 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).

^d Auswertung bezieht sich auf den Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation (Tag 1, Zyklus 1) bis einschließlich Woche 24.

^e 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.

^f 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.

^g 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.

^h 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.

ⁱ enthält Ereignisse der Grunderkrankung.

^j operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3; Die Einteilung des Schweregrads von UEs, für die keine CTCAE-Kriterien definiert sind, erfolgte durch die Prüferin / den Prüfer mittels einer 5-Punkte-Skala (Grad 1: mild; Grad 2: moderat; Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich; Grad 5: tödlich).

^k umfasst überwiegend die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Synkope (PT) und Präsynkope (PT).

^l Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martín Andrés A und Silva Mato A); Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.

^mDiskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.

Verwendete Abkürzungen:

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; IPSS-R = Revised International Prognostic Scoring System; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; RR = relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

ca. 790 – 1860 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Reblozyl (Wirkstoff: Luspatercept (D-946)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. August 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Luspatercept soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen mit transfusionsabhängiger Anämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers allen medizinischen Fachpersonen, die Luspatercept voraussichtlich anwenden werden, ein Informationspaket zur Verfügung zu stellen. Das Informationspaket enthält Informationen dazu, woher die aktuelle Fachinformation zu beziehen ist sowie eine Checkliste für medizinisches Fachpersonal, die vor Beginn jeder Behandlung, bei jeder Verabreichung und dann in regelmäßigen Abständen bei den Nachuntersuchungen einzusetzen ist. Weiterhin enthält das Informationspaket eine Patientenkarte, die das medizinische Fachpersonal Frauen im gebärfähigen Alter zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns aushändigen muss. Eine Behandlung mit Luspatercept darf nicht begonnen werden, wenn eine Frau schwanger ist. Luspatercept ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Patientinnen müssen während der Behandlung mit Luspatercept hochwirksame Verhütungsmittel anwenden. Wenn eine Patientin schwanger wird, ist Luspatercept abzusetzen. Die Behandlung mit Luspatercept ist abzubrechen, wenn Patientinnen und Patienten nach neun Wochen Behandlung (drei Dosen) mit der höchsten Dosis keine Reduktion der Transfusionslast verzeichnen, sofern keine anderen Erklärungen für

das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen) oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Luspatercept	62 446,51 € - 124 893,02 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. November 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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)
Luspatercept
(Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Mio.-Euro-Grenze:
Myelodysplastische Syndrome mit transfusionsabhängiger Anämie, vorbehandelt)

Vom 2. November 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. November 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. August 2023 (BAnz AT 10.11.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Luspatercept in der Fassung des Beschlusses vom 21. Januar 2021 zum Anwendungsgebiet Myelodysplastische Syndrome (BAnz AT 02.03.2021 B3) werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Luspatercept gemäß dem Beschluss vom 2. November 2023 nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Luspatercept

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. Juni 2020):

Reblozyl 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 Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. November 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Luspatercept:

– eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-44), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; Vorteil in der Verschlechterung des Endpunktes Schlaflosigkeit, Nachteil in der Verschlechterung des Endpunktes Fatigue.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; Nachteil in der Verschlechterung der körperlichen Funktion.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Nachteil in den UE (CTCAE-Grad ≥ 3) der Systemorgan-klasse „Erkrankungen des Nervensystems“.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie MEDALIST: Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC

Datenschnitt: 26. November 2020 (finaler Datenschnitt)

Mortalität

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [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 (%)	
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

Morbidität

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Transfusionsvermeidung ≥ 24 Wochen ^d	153	20 (13,1)	76	1 (1,3)	9,84 [1,36; 71,31]; 0,024

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)

Verbesserung um ≥ 10 Punkte (Studienbeginn im Vergleich zu Woche 25)^e

Endpunkt	N	Luspatercept + BSC	N	Placebo + BSC	Intervention vs. Kontrolle Relative Risiko [95 %-KI]; p-Wert ^a
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 (Studienbeginn im Vergleich zu Woche 25)^f

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

Hospitalisierung (bis einschließlich Woche 24)

Aufgrund jeglicher Ursache	153	34 (22,2)	76	17 (22,4)	0,99 [0,60; 1,64]; 0,977
----------------------------	-----	-----------	----	-----------	-----------------------------

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert ^e

EORTC QLQ-C30

Verbesserung um ≥ 10 Punkte (Studienbeginn im Vergleich zu Woche 25)^g

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 (Studienbeginn im Vergleich zu Woche 25)^h

globaler Gesundheitsstatus	110	33 (30,0)	53	11 (20,8)	1,47 [0,80; 2,67]; 0,213
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^d

Endpunkt	Luspatercept + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt ⁱ (ergänzend dargestellt)					
	153	145 (94,8)	76	70 (92,1)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ⁱ					
	153	40 (26,1)	76	16 (21,1)	1,25 [0,75; 2,08]; 0,395
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) ^{i, j}					
	153	55 (35,9)	76	27 (35,5)	1,01 [0,70; 1,45]; 0,978
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ⁱ					
	153	12 (7,8)	76	4 (5,3)	1,54 [0,50; 4,79]; 0,454
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs) ^{l, k}					
	153	8 (5,2)	76	0 (0)	8,50 [0,50; 145,34]; 0,044 ^{l, m}

^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).

^b Auswertung bezieht sich auf den Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation (Tag 1, Zyklus 1) bis zum finalen Datenschnitt (26.11.2020).

^c 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).

^d Auswertung bezieht sich auf den Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation (Tag 1, Zyklus 1) bis einschließlich Woche 24.

^e 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.

^f 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.

^g 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.

^h 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.

ⁱ Enthält Ereignisse der Grunderkrankung.



- j Operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 ; die Einteilung des Schweregrads von UEs, für die keine CTCAE-Kriterien definiert sind, erfolgte durch die Prüferin/den Prüfer mittels einer 5-Punkte-Skala (Grad 1: mild; Grad 2: moderat; Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich; Grad 5: tödlich).
- k Umfasst überwiegend die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Synkope (PT) und Präsynkope (PT).
- l Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés A und Silva Mato A); im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.
- m Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.

Verwendete Abkürzungen:

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; IPSS-R = Revised International Prognostic Scoring System; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; RR = relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

ca. 790 bis 1 860 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Reblozyl (Wirkstoff: Luspatercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. August 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Luspatercept soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen mit transfusionsabhängiger Anämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers allen medizinischen Fachpersonen, die Luspatercept voraussichtlich anwenden werden, ein Informationspaket zur Verfügung zu stellen. Das Informationspaket enthält Informationen dazu, woher die aktuelle Fachinformation zu beziehen ist, sowie eine Checkliste für medizinisches Fachpersonal, die vor Beginn jeder Behandlung, bei jeder Verabreichung und dann in regelmäßigen Abständen bei den Nachuntersuchungen einzusetzen ist. Weiterhin enthält das Informationspaket eine Patientenkarte, die das medizinische Fachpersonal Frauen im gebärfähigen Alter zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns aushändigen muss. Eine Behandlung mit Luspatercept darf nicht begonnen werden, wenn eine Frau schwanger ist. Luspatercept ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Patientinnen müssen während der Behandlung mit Luspatercept hochwirksame Verhütungsmittel anwenden. Wenn eine Patientin schwanger wird, ist Luspatercept abzusetzen. Die Behandlung mit Luspatercept ist abzubrechen, wenn Patientinnen und Patienten nach neun Wochen Behandlung (drei Dosen) mit der höchsten Dosis keine Reduktion der Transfusionslast verzeichnen, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (z. B. Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen), oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Luspatercept	62 446,51 € – 124 893,02 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Oktober 2023)



Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

– Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

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

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. November 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. Mai 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Luspatercept eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Myelodysplastisches Syndrom mit transfusio



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Myelodysplastisches Syndrom mit transfusionsabhängiger Anämie, vorbehandelt)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Luspatercept
- **Handelsname:** Reblozyl
- **Therapeutisches Gebiet:** Myelodysplastische Syndrome (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.08.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.09.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-05-15-D-946)

Modul 1B

(PDF 476,36 kB)

Modul 2B

(PDF 636,82 kB)

Modul 3B

(PDF 1,38 MB)

Modul 4B

(PDF 15,67 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,41 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/957/>

15.08.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Myelodysplastisches Syndrom mit transfusivem Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Luspatercept (Reblozyl))

Reblozyl 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 Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Luspatercept

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

Stand der Information: März 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.08.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,09 MB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 133,59 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.09.2023
 - Mündliche Anhörung: 25.09.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 18.09.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.09.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Luspatercept - 2023-05-15-D-946*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 25.09.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.09.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Myelodysplastisches Syndrom mit transfusio

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.08.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.08.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.04.2023 (Beschlussfassung wird vorbereitet)

Verfahren vom 15.05.2023 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25. September 2023 um 10:45 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Luspatercept (D-946)**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	05.09.2023
Novo Nordisk Pharma GmbH	17.08.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.09.2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	05.09.2023
Geron Corporation	05.09.2023
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)*	06.09.2023

* verfristet

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Dr. Berger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Land	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Bazarganipour	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Ellis	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)						
Herr Prof. Dr. Ludwig	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr PD Dr. Held	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Geron Corporation						
Frau Dr. Lammert	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Kiehlmeier	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)						
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Platzbecker	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	05.09.2023
Stellungnahme zu	Luspatercept / Reblozyl® im Anwendungsgebiet B, transfusionsabhängige Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 11.05.2023 hat die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (im Folgenden BMS) für den Wirkstoff Luspatercept ein Dossier zur erneuten Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze) beim G-BA eingereicht. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.</p> <p>Das Verfahren startete am 15.05.2023. Die Nutzenbewertung durch das IQWiG wurde am 15.08.2023 veröffentlicht [1].</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme von BMS befasst sich im allgemeinen Teil mit der vorliegenden Evidenz und der Ableitung des Zusatznutzens.</p> <p>Hintergrund</p> <p>Die MDS¹ sind seltene, durch genetische Veränderungen erworbene, klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzellen, bei denen die Hämatopoese gestört ist und in der Folge zu wenig funktionstüchtige Blutzellen gebildet werden. MDS sind häufig durch eine ineffektive Erythropoese gekennzeichnet, die sich in fortschreitender Anämie,</p>	

¹ In der aktualisierten Klassifikation der WHO aus dem Jahr 2022 wurden myelodysplastische Syndrome zu myelodysplastischen Neoplasien umbenannt, um zu verdeutlichen, dass es sich bei MDS um Neoplasien handelt und um eine Harmonisierung mit der Terminologie der myeloproliferativen Neoplasien zu schaffen. Die gängige Abkürzung MDS wird beibehalten. Entsprechend wurde auch die Leitlinie der DGHO aktualisiert [2]. In der vorliegenden Stellungnahme wird analog zum genannten Anwendungsgebiet in der Fachinformation von Luspatercept die Bezeichnung „myelodysplastische Syndrome“ bzw. die Abkürzung MDS verwendet

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Transfusionsabhängigkeit und einem erhöhten Risiko der Progression in eine akute myeloische Leukämie (AML) äußert [2]. Es handelt sich bei MDS um Erkrankungen, die verhältnismäßig spät im Leben auftreten: Das mediane Erkrankungsalter liegt bei circa 71–78 Jahren. In diesem Alter sind Patient:innen bereits häufig durch weitere Komorbiditäten eingeschränkt, die durch die Anämie und Transfusionsabhängigkeit noch verstärkt werden können, weshalb eine chronische Anämie infolge von MDS für dieses Patientenkollektiv besonders gefährlich und belastend sein kann [3].</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet, der Niedrigrisiko-MDS, leiden Patient:innen unter einer hohen Krankheitslast infolge niedriger Hämoglobin(Hb)-Werte, entsprechender Anämie-assoziiertes Symptome und der dauerhaften sowie zeitintensiven Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK), die wiederum mit Nebenwirkungen und Folgekomplikationen einhergehen kann. Zudem verschlechtert sich die Anämie durch den progredienten Verlauf der Erkrankung; der Transfusionsbedarf steigt tendenziell an. Etwa die Hälfte der MDS-Patient:innen wird innerhalb der ersten 6 Monate nach Diagnosestellung transfusionsabhängig [4]. Die regelmäßige Transfusionstherapie stellt damit eine immer größer werdende Belastung für die Betroffenen dar. EK-Transfusionen sind zudem mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert [5, 6], bergen das Risiko für schwerwiegende Komplikationen, reduzieren die Lebensqualität von MDS-Patient:innen [7], schränken ihre Mobilität ein und sind häufig mit einer Abhängigkeit von anderen Personen im Alltag verbunden [8]. Weiterhin sind Transfusionen ein Hauptgrund für lebensbedrohliche Eisenablagerungen, die zur Verschlechterung von bestehenden Komorbiditäten und einer Beeinträchtigung des Gesamtüberlebens führen [9, 10].</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das wichtigste Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet von Luspatercept bei erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, ist daher die gezielte Korrektur der ineffektiven Erythropoese zur Linderung der Anämie durch eine Steigerung und Stabilisierung der Hb-Werte bei gleichzeitiger Vermeidung von EK-Transfusionen. Langfristig kann dies zu einer verbesserten Kontrolle der Erkrankung, einem potenziell längeren Gesamtüberleben und einer stabilen oder gar verbesserten Lebensqualität führen [5, 11].</p> <p>Die supportive Therapie in Form von regelmäßigen EK-Transfusionen, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren, war vor der Zulassung von Luspatercept die einzig verfügbare Behandlungsoption für Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet, sodass ein dementsprechend hoher therapeutischer Bedarf herrschte. Mit der Zulassung von Luspatercept steht Patient:innen seit 2020 ein effektives Arzneimittel zur Behandlung der Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS zur Verfügung. So deckt Luspatercept den hohen Bedarf nach einem Arzneimittel, das zu einer verbesserten Bereitstellung funktionsfähiger, körpereigener Erythrozyten beiträgt, dadurch die zugrundeliegende Pathophysiologie der MDS (inkl. ineffizienter Erythropoese, Anämie und Folgekomplikationen) adressiert und die Vermeidung von EK-Transfusionen ermöglicht.</p> <p>Neben dem hohen therapeutischen Bedarf der Patient:innen besteht auch ein bedeutender gesellschaftlicher Bedarf nach einem Arzneimittel, das den Verbrauch an Transfusionen mit Blutprodukten reduzieren kann. So fordert beispielsweise die Bundesärztekammer (BÄK) in ihren</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Leitlinien einen restriktiven Einsatz bei Substitutionsbehandlungen mit Blutprodukten – alternative Therapien sollten, wenn möglich, bevorzugt eingesetzt werden [12, 13]. Luspatercept stellt eine solche alternative Therapie dar und vermag damit, neben der Deckung des therapeutischen Bedarfs, auch den gesellschaftlichen Bedarf zu adressieren.</p> <p>Die wissenschaftliche Gemeinschaft bestätigt ebenfalls die Vorteile der Therapie mit Luspatercept. Gemäß Literatur ermöglicht die Anwendung von Luspatercept bei Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS, eine Reduktion von EK-Transfusionen bis hin zur Transfusionsfreiheit. Darüber hinaus trägt Luspatercept zur Stimulation der Erythropoese, Steigerung der Hb-Werte und zu einer Prävention der Eisenüberladung bei und mindert so die damit verbundenen Belastungen [14].</p> <p>Entsprechend wurde Luspatercept bereits kurz nach der Zulassung in die deutsche MDS-Leitlinie aufgenommen und ist die empfohlene Behandlungsoption für Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet [2].</p> <p>Luspatercept ist ein „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats und der erste und bisher einzige Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der Erythrozyten-Reifungs-Aktivatoren, der eine aktive Behandlung des Erythrozyten-Reifungs-Defekts bei erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ermöglicht.</p> <p>Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Luspatercept beruhen auf der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie MEDALIST, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, untersucht wurde.</p> <p>Vermeidung von Transfusionen</p> <p>Während der primären Behandlungsphase in Woche 1–24 erreichten unter Luspatercept etwa 10-mal mehr Patient:innen eine vollständige Transfusionsfreiheit über mindestens 24 Wochen als im Kontrollarm (RR [95%-KI]: 9,84 [1,36; 71,31], p = 0,024). Insgesamt waren in diesem Zeitraum 13,1 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 1,3 % der Patient:innen im Placebo-Arm frei von Transfusionen.</p> <p>Ein transfusionsfreier Zeitraum von 24 Wochen wurde vom G-BA und im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung auch vom IQWiG anerkannt, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) auszugehen [1, 15-20].</p> <p>Aber auch Patient:innen, die in diesem Zeitraum Transfusionen benötigten, profitierten unter Luspatercept häufiger von einer Reduktion ihrer Transfusionslast oder einer kurzfristigeren Transfusionsfreiheit, die z. B. über einen Zeitraum von mindestens 8, 12 oder 16 Wochen aufrechterhalten wurde.</p> <p>Im Dossier wurden zudem weitere Auswertungen vorgelegt, die zeigen, dass Patient:innen auch über die primäre Behandlungsphase von Woche 1–24 hinaus von der Therapie mit Luspatercept profitieren (<u>siehe dazu spezifischen Teil der Stellungnahme</u>). Auf dieser Basis können valide</p>	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Luspatercept nach § 35a SGB V.</p> <p>Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet ein vorrangiges Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von Anämie-bedingten Symptomen bei gleichzeitiger Freiheit von EK-Transfusionen erreicht wird.</p> <p>Hinsichtlich der Auswertungen zu den verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsvermeidung wäre grundsätzlich die Transfusionsvermeidung über den gesamten Studienzeitraum</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Transfusionen unter Luspatercept getroffen werden.</p> <p>Die Transfusionsfreiheit sowie die Reduktion der Transfusionslast unter Luspatercept gingen einher mit einer Steigerung und langfristigen Stabilisierung der Hb-Werte und somit einer anhaltenden Linderung der Anämie. Im Durchschnitt ergab sich über die primäre Behandlungsphase von 24 Wochen im Luspatercept-Arm ein Anstieg der Hb-Werte um 1,19 g/dl, während es im Placebo-Arm nur 0,66 g/dl waren (mittlere Differenz [95%-KI]: 0,53 [0,34; 0,72]; $p < 0,001$). Auch die Ergebnisse im Durchschnitt über die gesamte Behandlungsdauer einschließlich des Zeitraums nach Woche 24 bis Studienende weisen dieselbe Größenordnung auf (mittlerer Hb-Anstieg: 1,18 g/dl vs. 0,68 g/dl).</p> <p>Luspatercept erfüllt damit das wichtigste Therapieziel im Anwendungsgebiet der Niedrigrisiko-MDS: die Vermeidung von EK-Transfusionen, bei gleichzeitiger Steigerung und langfristiger Stabilisierung der Hb-Werte.</p> <p>Für die Patient:innen bedeutet dies zum einen eine Reduktion von teils schwerwiegenden Transfusionsrisiken sowie von Belastungen und potenziellen Folgekomplikationen der transfusionsbedingten Eisenaufnahme (sekundäre Hämosiderose) und zum anderen eine psychosoziale Entlastung sowie einen spürbaren Zeitgewinn in Verbindung mit einer höheren Autonomie. Unter Luspatercept wird damit eine bisher unerreichte, deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erzielt.</p> <p>Das IQWiG leitet für den Endpunkt Transfusionsfreiheit einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Luspatercept</p>	<p>vorzuziehen. Aufgrund der relevanten Anzahl an Behandlungsabbrüchen nach Ende der primären Behandlungsphase (Woche 24) wird jedoch eine Transfusionsvermeidung von 24 Wochen als maßgeblicher Zeitraum herangezogen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsvermeidung ≥ 24 Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p> <p>Bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen liegt zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC vor. Eine Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen wurde im Interventionsarm bei 20 Personen (13,1 %) und im Kontrollarm bei einer Person (1,3 %) beobachtet.</p> <p>Dieser Vorteil spiegelt sich jedoch nicht in weiteren Endpunkten wider, die prinzipiell mit einer Transfusionsvermeidung assoziiert sein können. Insbesondere zeigt sich ein nachteiliger Effekt für die Subskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30.</p> <p>Insgesamt lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse zur Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept + BSC feststellen.</p> <p>Das Ausmaß dieses Unterschieds wird jedoch im vorliegenden Fall, unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten, als zu</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gegenüber der zVT ab. Anders als das IQWiG sieht BMS den Zusatznutzen auf Basis der Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit als beträchtlich an.</p> <p>Patientenberichtete Bewertungen der Lebensqualität</p> <p>Bei der patientenberichteten Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 ergab sich in Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung zu Woche 25 in keiner der sechs Lebensqualitätsskalen (und in keiner der 8 Symptomskalen) ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Auch beim Anteil der Patient:innen mit einer Verschlechterung zu Woche 25, zeigte sich lediglich in der Domäne „körperliche Funktion“ ein Unterschied zuungunsten von Luspatercept. Bei den übrigen fünf Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 (ebenso wie bei den 8 Symptomskalen) ergaben sich in Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer Verschlechterung keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es handelt sich bei dem beobachteten Effekt zur körperlichen Funktion somit um ein Einzelereignis, das sich nicht in den anderen Domänen des EORTC QLQ-C30 widerspiegelt und das aus Sicht von BMS mit Unsicherheiten behaftet ist. So ergab sich bei einer Sensitivitätsanalyse mit Imputation fehlender Werte zu Woche 25 ebenso wie bei der Auswertung der mittleren Veränderung mittels MMRM jeweils kein bewertungsrelevanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Auch im Studienverlauf sind Unsicherheiten bezüglich des Ergebnisses ersichtlich, da zu verschiedenen Zeitpunkten während der Studie, z. B. auch bei der letzten planmäßigen Visite vor dem betrachteten Auswertungszeitpunkt (d. h. bei Behandlungszyklus 7, etwa drei Wochen vor Woche 25), erkennbar ist, dass keine Unterschiede in</p>	<p>gering bewertet, als dass dieses Ergebnis in der Gesamtbewertung die Ableitung eines Zusatznutzens auf Endpunktebene begründen könnte.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der körperlichen Funktion vorlagen (vgl. Line Plot, Abbildung 4-17 in Modul 4B).</p> <p>Insgesamt bestehen somit hinsichtlich der Lebensqualität aus Sicht von BMS keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Lebensqualität wurde während der Studie unter Luspatercept weitgehend aufrechterhalten, während gleichzeitig EK-Transfusionen signifikant reduziert oder vollständig vermieden werden konnten.</p> <p>Die beobachtete punktuelle Verschlechterung in der körperlichen Funktion ist unter Umständen dadurch erklärbar, dass Patient:innen unter Luspatercept keine derart hohen Hb-Maximalwerte erreichen, wie sie normalerweise kurzfristig nach einer EK-Transfusion auftreten. Da EK-Transfusionen zu einem abrupten Anstieg des Hb-Werts führen, weisen die Patient:innen in der initialen Phase direkt nach einer Transfusion häufig ein spürbar gesteigertes Energieniveau auf. Bei Patient:innen, die an regelmäßige Transfusionen gewöhnt sind, kann somit das Ausbleiben eines entsprechend spürbaren Hb-Anstiegs vorübergehend zu einer subjektiv wahrgenommenen Verschlechterung der Lebensqualität führen.</p> <p>Langfristig kann der Einsatz von Luspatercept jedoch durch die Stabilisierung der Hb-Werte und das Erreichen einer reduzierten Transfusionslast oder Transfusionsfreiheit zu einer spürbaren Linderung der Anämie-Symptomatik und Verbesserung der Lebensqualität beitragen [6, 8].</p> <p>Der beträchtliche Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zVT hinsichtlich des Erreichens einer Transfusionsfreiheit bzw. signifikanten Reduktion der Transfusionslast wird nicht durch fehlende Vorteile in den patientenberichteten Endpunkten infrage gestellt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt sieht BMS keine relevante Beeinträchtigung der Lebensqualität unter Luspatercept und geht davon aus, dass diese bei gleichzeitiger Vermeidung von Transfusionen im Rahmen der Therapie mit Luspatercept langfristig aufrechterhalten werden kann. Diese Annahme wird auch durch die Ergebnisse der Auswertungen von Real-World-Daten aus dem kanadischen und dem deutschen MDS-Register gestützt, die gezeigt haben, dass eine geringere Transfusionslast sogar mit einer verbesserten Lebensqualität einhergehen kann [6, 21] (<u>siehe dazu spezifischen Teil der Stellungnahme</u>).</p> <p>Spezifische unerwünschte Ereignisse</p> <p>Konsistent mit BMS stellt das IQWiG bei den Gesamtraten der UE keine Unterschiede fest. Jedoch identifiziert das IQWiG hinsichtlich der Grad ≥ 3 UE in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (insgesamt 8 Patient:innen im Luspatercept-Arm, hauptsächlich mit Synkope und Präsynkope) einen signifikanten Effekt zum Nachteil von Luspatercept, woraus sich gemäß IQWiG ein geringerer Nutzen ergibt, der im Ausmaß als gering betrachtet wird.</p> <p>Auf Basis der im Dossier verwendeten statistischen Verfahren wurde hier kein signifikanter Unterschied festgestellt, weshalb die Ergebnisse zu den Grad ≥ 3 Erkrankungen des Nervensystems in der Zusammenfassung zum Zusatznutzen in Modul 4B nicht dargestellt wurden. BMS sieht auch keine hinreichenden Anhaltspunkte für einen Zusammenhang zur Therapie mit Luspatercept (<u>siehe dazu spezifischen Teil der Stellungnahme</u>).</p>	<p>Es zeigt sich für die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Demgegenüber liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Therapie mit Luspatercept in der Verschlechterung der körperlichen Funktion vor.</p> <p>Dieser Nachteil spiegelt sich jedoch in keiner anderen Subskala des EORTC QLQ-C30 wider. In der Gesamtschau wird weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC in der Kategorie „Lebensqualität“ abgeleitet.</p> <p>In der Systemorganklasse Erkrankungen des Nervensystems sind bei acht Personen im Interventionsarm (5,2 %) gegenüber keiner Person im Kontrollarm Ereignisse aufgetreten. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt sieht BMS den beträchtlichen Zusatznutzen von Luspatercept durch die Ergebnisse zu den Grad ≥ 3 UE in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ nicht infrage gestellt.</p> <p>Fazit</p> <p>Unter Luspatercept zeigten sich in der Studie MEDALIST signifikante Vorteile in Hinblick auf das Erreichen einer Transfusionsfreiheit und die Verbesserung der Hb-Werte. Weitere Auswertungen zeigen, dass Patient:innen auch über die primäre Behandlungsphase von Woche 1–24 hinaus deutlich von der Therapie mit Luspatercept profitierten. Dass diese Ergebnisse nicht in den Studiendaten zu den patientenberichteten Endpunkten reflektiert werden, stellt die Vorteile bei der Transfusionsvermeidung nicht infrage.</p> <p>Zusammengenommen ergibt sich deshalb für Luspatercept zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, aus Sicht von BMS ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zVT.</p> <p>BMS möchte weiterhin zu folgenden spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung Stellung nehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Vermeidung von Transfusionen (Seite 61) 	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC weder ein Vorteil noch ein Nachteil ableiten.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">- Quantifizierung des Zusatznutzens auf Basis des Endpunkts Vermeidung von Transfusionen (Seite 63)- Veränderungen in den patientenberichteten Endpunkten (Seite 69)- SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (schwere UE) (Seite 78)- Größe der GKV-Zielpopulation (Seite 83)- Jahrestherapiekosten Luspatercept (Seite 84)- Jahrestherapiekosten Deferasirox (Seite 86)- Infusionssysteme für die Gabe von Deferoxamin (Seite 87)	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Luspatercept nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.45	<p><u>Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Vermeidung von Transfusionen</u></p> <p>Anmerkung des IQWiG: <i>„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.“</i></p> <p>Position von BMS: Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Vermeidung von Transfusionen der entscheidende Maßstab für den Erfolg der Therapie. Die Transfusionstherapie mit EK stellt für Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS eine erhebliche physische und psychische Belastung dar und ist mit potenziell schwerwiegenden Komplikationen verbunden. Langfristige Transfusionstherapien mit EK werden mit ungünstigen Langzeitfolgen assoziiert. Dazu zählen ein reduziertes Gesamtüberleben, Eisenüberladung sowie eine verminderte Lebensqualität [4, 6, 8]. Zudem bergen häufige EK-Transfusionen das Risiko akuter und verzögerter Nebenwirkungen wie allergische</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Reaktionen (Ausschlag, anaphylaktischer Schock), Alloantikörperbildung und transfusionsbedingte virale oder bakterielle Infektionen [22-26]. Der Bedarf an EK-Transfusionen nimmt im Verlauf der Erkrankung stetig zu, da das Fortschreiten der MDS zu einer kontinuierlichen Verschlechterung der Anämie und bestehenden Komorbiditäten führt. Dementsprechend steigt auch das Risiko für die genannten – zum Teil schwerwiegenden – Komplikationen fortwährend.</p> <p>Besonders die in dieser Indikation oft älteren MDS-Patient:innen, die gleichzeitig zusätzliche Komorbiditäten aufweisen, sind anfälliger für Gefahren, die mit einer Volumenüberladung und anderen transfusionsbedingten Komplikationen einhergehen. Zudem sind sie häufig immunsupprimiert und leiden unter Neutropenien, was ihr Infektionsrisiko zusätzlich erhöht [24, 27, 28].</p> <p>Neben den genannten Risiken leiden Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS zusätzlich unter einer Eisenüberladung, die hauptsächlich auf die wiederholten und regelmäßigen EK-Transfusionen zurückzuführen ist [6, 29]. Die zunehmende Eisenüberladung des Organismus und die toxische Ablagerung von überschüssigem Eisen in diversen Organen, insbesondere dem Herzen, der Leber und in endokrinen Organen, führt zu schwerwiegenden Komplikationen wie Kardiomyopathien,</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus und Leberschäden [2].</p> <p>Bei der Bewertung des Endpunkts Vermeidung von Transfusionen sind sowohl das fortgeschrittene Alter und die Einschränkungen der Patient:innen durch EK-Transfusionen, als auch die möglichen schwerwiegenden Komplikationen, die mit der Transfusionstherapie einhergehen, zu berücksichtigen. Der Endpunkt kann daher aus Sicht von BMS nicht pauschal der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt Vermeidung von Transfusionen wird der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Luspatercept nach § 35a SGB V.</p>
S. I.34	<p><u>Quantifizierung des Zusatznutzens auf Basis des Endpunkts Vermeidung von Transfusionen</u></p> <p>Anmerkungen des IQWiG:</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„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.“</i></p> <p><i>„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 Hämosiderose) 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.“</i></p> <p>Position von BMS:</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unter Luspatercept war der Anteil der Patient:innen, die über die gesamte primäre Behandlungsphase von 24 Wochen eine vollständige Transfusionsfreiheit erreichten, statistisch signifikant höher als unter Placebo (RR [95%-KI]: 9,84 [1,36; 71,31], $p = 0,024$). Gleichzeitig profitieren Luspatercept-behandelte Patient:innen statistisch signifikant von einer Reduktion der Transfusionslast, indem während der primären Behandlungsphase in Woche 1–24 im Luspatercept-Arm im Mittel etwa 6 EK-Einheiten pro 24 Wochen gegenüber dem Placebo-Arm eingespart werden konnten.</p> <p>Die Einsparung von EK-Einheiten kann zu einem signifikanten Überlebensvorteil beitragen: eine Auswertung des kanadischen MDS-Registers zeigt, dass das Mortalitätsrisiko bei Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen pro zusätzlicher EK-Einheit in einem Monat um 1,7 % erhöht ist [6]. Jegliche Einsparung von EK-Einheiten ist damit ein wichtiges patientenrelevantes Ziel.</p> <p>In Übereinstimmung mit dem IQWiG betrachtet BMS in erster Linie die primäre Behandlungsphase bis einschließlich Woche 24 als relevanten Auswertungszeitraum für die Nutzenbewertung, da Patient:innen in der Studie MEDALIST nach der Visite zu Woche 25 nur weiterbehandelt wurden, wenn sie nach Einschätzung ihres Prüfarztes bzw. ihrer Prüfarztin von der Behandlung profitierten (z. B. aufgrund einer reduzierten Transfusionslast oder erhöhter</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hb-Werte), so dass danach eine selektierte Patientenpopulation vorliegt. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass dieses Vorgehen aus der Studie MEDALIST sich auch weitgehend in der Vorgabe der Fachinformation widerspiegelt, nach der die Behandlung mit Luspatercept abzubrechen ist, wenn Patient:innen kein klinisches Ansprechen in Form einer Reduktion ihrer Transfusionslast erreichen [30].</p> <p>In der Studie MEDALIST wurden 35 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 66 % der Patient:innen im Placebo-Arm nach der Visite zu Woche 25 nicht mehr weiterbehandelt. Daten zu Transfusionen wurden bei Patient:innen, die die Therapie abbrachen, bis 16 Wochen nach der letzten Dosis erhoben. Nach einem Therapieabbruch sind beim Transfusionsbedarf jedoch keine andauernden Unterschiede zwischen den Patient:innen aus den beiden Studienarmen mehr zu erwarten.</p> <p>Dagegen wurden Patient:innen, die von der Therapie in der Studie MEDALIST profitierten – wie auch in der klinischen Praxis bei der Behandlung gemäß Fachinformation zu erwarten – über Woche 25 hinaus weiterhin behandelt und beobachtet. Folglich hat BMS im Dossier auch Auswertungen unter Einbezug der entsprechenden Daten vorgelegt. Diese Auswertungen ermöglichen trotz des Studiendesigns auch über die primäre Behandlungsphase von Woche 1–24 hinaus valide Aussagen zu einer längerfristigen</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vermeidung von Transfusionen bzw. der Aufrechterhaltung des Therapieeffekts bei Patient:innen, die mit Luspatercept weiterbehandelt wurden.</p> <p>Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die Patient:innen in Hinblick auf die Vermeidung von Transfusionen auch über die primäre Behandlungsphase hinaus weiterhin eindeutig von der Therapie mit Luspatercept profitierten: Eine vollständige Transfusionsfreiheit über mindestens 36 Wochen oder sogar 48 Wochen erreichten insgesamt 23,5 % bzw. 20,3 % der in den Luspatercept-Arm randomisierten Patient:innen. Auch zeigten die Patient:innen unter Luspatercept oft multiple Phasen des Ansprechens, gekennzeichnet durch lange Intervalle der Transfusionsfreiheit, die nur durch einzelne Transfusionen unterbrochen wurden (siehe Swimmer-Plot der patientenindividuellen Transfusionszeitpunkte über den gesamten Behandlungsverlauf, Abbildung 4-5 in Modul 4B). Weiterhin konnten Patient:innen, die ihre Therapie mit Luspatercept für mindestens 48 Wochen fortführten, ihren Transfusionsbedarf in diesem Zeitraum gegenüber dem Baseline-Wert um ca. 8 EK-Einheiten pro 24 Wochen senken. Zusätzlich zeigt der Line-Plot des mittleren Verlaufs der Hb-Werte, dass auch die in Woche 1–24 erzielte Erhöhung der Hb-Werte im Luspatercept-Arm über den gesamten Behandlungsverlauf bis zum Studienende stabil aufrechterhalten wurde (Abbildung 4-6 in Modul 4B).</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch unter Berücksichtigung der Daten aus der Rollover-Studie (ACE-536-LTFU-001), in die Patient:innen nach Abschluss der Studie MEDALIST zur Weiterbehandlung und/oder Nachbeobachtung wechseln konnten, wurden langfristige Vorteile u. a. in Bezug auf die Vermeidung von Transfusionen und Verbesserung der Hb-Werte festgestellt [31].</p> <p>Hieraus wird deutlich, dass Luspatercept eine anhaltende Verbesserung der ineffektiven Erythropoese bewirkt, wodurch Patient:innen gleichzeitig Transfusionen vermeiden und langfristig von einer Linderung ihrer Anämie profitieren können.</p> <p>Insgesamt handelt es sich um einen deutlichen und langfristigen Vorteil, auf dessen Basis der Zusatznutzen von Luspatercept quantifiziert werden kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Vermeidung von Transfusionen, insbesondere das Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit (≥ 24 Wochen), stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein wichtiges, patientenrelevantes Therapieziel dar. Die signifikanten Ergebnisse der primären Behandlungsphase in Woche 1–24 sind für die Nutzenbewertung valide und ausreichend, um einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Transfusionsfreiheit abzuleiten. Zudem bestätigen weitere Auswertungen, dass die</p>	<p>Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet ein vorrangiges Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von Anämie-bedingten Symptomen bei gleichzeitiger Freiheit von EK-Transfusionen erreicht wird.</p> <p>Hinsichtlich der Auswertungen zu den verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsvermeidung wäre grundsätzlich die Transfusionsvermeidung über den gesamten Studienzeitraum vorzuziehen. Aufgrund der relevanten Anzahl an Behandlungsabbrüchen nach Ende der primären Behandlungsphase (Woche 24) wird jedoch eine Transfusionsvermeidung von 24 Wochen als maßgeblicher Zeitraum herangezogen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsvermeidung ≥ 24 Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patient:innen auch über die primäre Behandlungsphase hinaus von der Therapie mit Luspatercept profitieren konnten.	
S. I.50	<p><u>Veränderungen in den patientenberichteten Endpunkten</u></p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p><i>„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).“</i></p> <p>Position von BMS:</p> <p><u>Einordnung der Ergebnisse aus der Studie MEDALIST</u></p> <p>In der Studie MEDALIST wurde die Symptomatik und Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>In Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung der Symptomatik oder Lebensqualität zu Woche 25 ergaben sich</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>über alle 14 Skalen hinweg keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Auch hinsichtlich des Anteils der Patient:innen mit einer Verschlechterung der Symptomatik anhand des vom IQWiG betrachteten Schwellenwerts von 10 Punkten ergaben sich zu Woche 25 nur geringfügige Unterschiede (zugunsten und zuungunsten von Luspatercept), die jedoch nicht klinisch relevant sind und damit nicht zur Bewertung des Zusatznutzen herangezogen wurden.</p> <p>Lediglich hinsichtlich der Verschlechterung der Lebensqualität zeigte sich zu Woche 25 in der Domäne „körperliche Funktion“ ein signifikanter Nachteil für Luspatercept (30,9 % vs. 13,0 %; RR [95%-KI]: 2,33 [1,12; 4,87]; p = 0,024); die geringfügige Abweichung zum Ergebnis im Dossier resultiert daraus, dass im Dossier gemäß den Vorgaben der Modulvorlage ein Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite anstelle der vom IQWiG betrachteten 10 Punkte zugrunde gelegt wurde). Bei den übrigen fünf Skalen zur Lebensqualität ergaben sich in Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer Verschlechterung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Aus Sicht von BMS ist der beobachtete Effekt mit Unsicherheiten behaftet. Es handelt sich um ein einzelnes Ereignis, das sich nicht in weiteren Domänen des EORTC QLQ-C30 widerspiegelt. Zudem</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zeigte sich im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse mit Imputation fehlender Werte zu Woche 25 ebenso wie bei der Auswertung der mittleren Veränderung mittels MMRM jeweils kein bewertungsrelevanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Auch im Studienverlauf sind entsprechende Unsicherheiten ersichtlich, da zu verschiedenen Zeitpunkten während der Studie, z. B. auch bei der letzten panmäßigen Visite vor dem betrachteten Auswertungszeitpunkt (d. h. bei Behandlungszyklus 7, etwa drei Wochen vor Woche 25), erkennbar ist, dass keine Unterschiede in der körperlichen Funktion vorlagen (vgl. Line Plot, Abbildung 4-17 in Modul 4B).</p> <p>Insgesamt bestehen somit hinsichtlich der Lebensqualität aus Sicht von BMS keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Lebensqualität wurde während der Studie unter Luspatercept weitgehend aufrechterhalten, während gleichzeitig EK-Transfusionen signifikant reduziert oder vollständig vermieden werden konnten.</p> <p>Die beobachtete punktuelle Verschlechterung in der körperlichen Funktion ist unter Umständen dadurch erklärbar, dass Patient:innen unter Luspatercept keine derart hohen Hb-Maximalwerte erreichen, wie sie normalerweise kurzfristig nach einer EK-Transfusion auftreten. Da EK-Transfusionen zu einem abrupten Anstieg des Hb-Werts führen, weisen die Patient:innen in</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der initialen Phase direkt nach einer Transfusion häufig ein spürbar gesteigertes Energieniveau auf. Bei Patient:innen, die an regelmäßige Transfusionen gewöhnt sind, kann somit das Ausbleiben eines entsprechend spürbaren Hb-Anstiegs vorübergehend zu einer subjektiv wahrgenommenen Verschlechterung der Lebensqualität führen.</p> <p>Mit Luspatercept können Patient:innen ihre Hb-Werte, bei gleichzeitiger Reduktion der Transfusionsmenge, auf stabil erhöhtem Niveau erhalten. Allerdings kommt es – anders als bei der Gabe von EK-Transfusionen – nicht zu einem entsprechend abrupten Anstieg der Hb-Werte, sondern einer schrittweisen Stabilisierung [32]. Darüber hinaus war die Anhebung der Hb-Werte unter Luspatercept auf maximal 11,5 g/dl begrenzt. Bei Erreichen dieses Maximalwerts wurde die Luspatercept-Gabe ausgesetzt, bis der Hb-Wert wieder auf ≤ 11 g/dl gesunken war [33].</p> <p>Langfristig kann der Einsatz von Luspatercept durch die Stabilisierung der Hb-Werte und das Erreichen einer reduzierten Transfusionslast oder Transfusionsfreiheit zu einer spürbaren Linderung der Anämie-Symptomatik und Verbesserung der Lebensqualität beitragen [6, 8].</p> <p>Selbst wenn nicht ausgeschlossen werden kann, dass es unter Luspatercept in manchen Fällen aufgrund der verringerten</p>	<p>Hinsichtlich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für eine Behandlung mit Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Dieser Vorteil spiegelt sich jedoch nicht in weiteren Endpunkten wider, die prinzipiell mit einer Transfusionsvermeidung assoziiert sein können. Insbesondere zeigt sich ein nachteiliger Effekt für die Subskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30. Insgesamt lässt sich</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Transfusionsfrequenz zu vorübergehend wahrgenommenen Beeinträchtigungen kommt, überwiegen bei der Therapie mit Luspatercept in jedem Fall eindeutig die Vorteile: Das primäre Ziel im vorliegenden Anwendungsgebiet der Niedrigrisiko-MDS ist die Vermeidung von Transfusionen bei gleichzeitig stabiler Erhöhung und Aufrechterhaltung der Hb-Werte. Dieses Therapieziel konnte mit Luspatercept eindeutig erreicht werden. Dass die beträchtlichen Vorteile bei der Vermeidung von Transfusionen nicht in den Studiendaten zu den patientenberichteten Endpunkten reflektiert werden, stellt den Zusatznutzen von Luspatercept nicht infrage.</p> <p><u>Ergänzende Real-World-Evidenz</u></p> <p>Weiterhin wurde auch in der mündlichen Anhörung der Erstbewertung die Diskrepanz zwischen den Studiendaten und den Real-World-Daten aus der klinischen Praxis thematisiert [32]. Gemäß den Aussagen klinischer Experten wird die Vermeidung von Transfusionen durch Luspatercept – bereits im Sinne einer Reduktion der Transfusionslast – von MDS-Patient:innen als Befreiung wahrgenommen. Für die betreuenden Ärzte und Ärztinnen wird diese Verbesserung der Lebensqualität im individuellen Gespräch mit den Patient:innen deutlich, insbesondere bei den Patient:innen, die eine langfristige Transfusionsfreiheit erreichen [32].</p>	<p>daher auf Basis dieser Ergebnisse zur Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept + BSC feststellen.</p> <p>Das Ausmaß dieses Unterschieds wird im vorliegenden Fall, unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten, jedoch als zu gering bewertet, als dass dieses Ergebnis in der Gesamtbewertung die Ableitung eines Zusatznutzens auf Endpunktebene begründen könnte.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen lässt sich für Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC in der Gesamtschau weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies wurde auch im Rahmen einer von BMS in Auftrag gegebenen Registerabfrage des Deutschen MDS-Registers bestätigt [21, 34-36]. Die Abfrage hatte u. a. zum Ziel, die patientenberichtete Symptomatik und Lebensqualität (gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS) bei MDS-Patient:innen, die mit Luspatercept behandelt wurden, zu evaluieren.</p> <p>In die Auswertung wurden Patient:innen eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien des Deutschen MDS-Registers erfüllten, vor der Aufnahme in das Register kein Luspatercept erhalten hatten, eine dokumentierte Therapie der MDS mit Luspatercept aufwiesen und für diese Therapie gemäß dem Anwendungsgebiet (entsprechend der Fachinformation) geeignet waren. Die Auswertung der Abfrage deckt einen Beobachtungszeitraum von der Markteinführung von Luspatercept im Jahr 2020 bis zum 03.07.2023 ab und wurde von Mitarbeiter:innen des Universitätsklinikums Düsseldorf vorgenommen [21].</p> <p>Im Folgenden werden nur die Ergebnisse zur EQ-5D VAS dargestellt. Zum EORTC QLQ-C30 lagen bislang für keine Patient:innen ausgefüllte Fragebögen zu einem Zeitpunkt vor Luspatercept-Therapiebeginn und während der Luspatercept-Therapie vor. Der Fragebogen wird erst seit 2022 im Register erfasst und das Ausfüllen durch die Patient:innen erfolgt grundsätzlich auf freiwilliger Basis.</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p>Insgesamt wurden im Register 27 Patient:innen identifiziert, die die Einschlusskriterien für die Registerabfrage erfüllten und von denen sowohl vor Luspatercept-Therapiebeginn als auch während der Luspatercept-Therapie eine Erhebung der EQ-5D VAS verfügbar war (vgl. Anhang, Tabelle 3).</p> <p>Die 27 MDS-Patient:innen hatten zu Baseline – d. h. vor dem Beginn der Behandlung mit Luspatercept – im Durchschnitt einen EQ-5D VAS Score von 54,4 (SD = 12,7) Punkten. Unter der Behandlung mit Luspatercept konnte ein Anstieg des Scores um durchschnittlich 7,8 (SD = 15,2) Punkte auf einen Wert von 62,2 (SD = 21,2) beobachtet werden (vgl. Anhang, Tabelle 4).</p> <p>Während der Behandlung mit Luspatercept wurde bei 33 % der Patient:innen eine Verbesserung der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte festgestellt, bei 60 % der Patient:innen wurde keine entsprechende Veränderung beobachtet und nur 7 % der Patient:innen verschlechterten sich im Vergleich zu Baseline um mindestens 15 Punkte (siehe nachfolgende Tabelle 1).</p> <p><i>Tabelle 1: Veränderungen in der EQ-5D VAS während der Therapie mit Luspatercept bei Patient:innen im Deutschen MDS-Register</i></p> <table border="1" data-bbox="309 1257 1149 1369"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 1257 808 1326">Veränderung der EQ-5D VAS, n (%)</th> <th data-bbox="808 1257 1149 1326">Luspatercept (N=27)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="309 1326 808 1369">Verbesserung um ≥ 15 Punkte</td> <td data-bbox="808 1326 1149 1369">9 (33 %)</td> </tr> </tbody> </table>	Veränderung der EQ-5D VAS, n (%)	Luspatercept (N=27)	Verbesserung um ≥ 15 Punkte	9 (33 %)	
Veränderung der EQ-5D VAS, n (%)	Luspatercept (N=27)					
Verbesserung um ≥ 15 Punkte	9 (33 %)					

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1" data-bbox="309 531 1151 651"> <tr> <td>Veränderung um < 15 Punkte</td> <td>16 (60 %)</td> </tr> <tr> <td>Verschlechterung um ≥ 15 Punkte</td> <td>2 (7 %)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Quelle: Anhang, Tabelle 4.</td> </tr> </table> <p>Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen, dass Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, auch in der klinischen Praxis von der Luspatercept-Therapie profitieren: Insbesondere Patient:innen, die mit Luspatercept eine Transfusionsfreiheit erreichten, zeigten eine spürbare Verbesserung des patientenberichteten Gesundheitszustandes. Für 8 der 27 Patient:innen war eine Transfusionsfreiheit von mindestens 16 Wochen dokumentiert. Innerhalb dieser Patientengruppe zeigten 7 Patient:innen (88 %) eine Verbesserung der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte, während ein Patient/eine Patientin (13 %) keine entsprechende Veränderung erreichte (vgl. Anhang, Tabelle 5).</p> <p>Vergleichbare Ergebnisse zeigt auch eine aktuelle Analyse des kanadischen MDS-Registers (MDS-CAN); hier wurde bei insgesamt 127 Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS die Lebensqualität anhand des EuroQoL 5-dimension 3-level Fragebogens (EQ-5D-3L) erhoben [6]. Es wurde ein direkter Zusammenhang zwischen</p>	Veränderung um < 15 Punkte	16 (60 %)	Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	2 (7 %)	Quelle: Anhang, Tabelle 4.		
Veränderung um < 15 Punkte	16 (60 %)							
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	2 (7 %)							
Quelle: Anhang, Tabelle 4.								

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Transfusionsabhängigkeit und schlechter Lebensqualität beobachtet; dabei korrelierte insbesondere die Menge an transfundierten EK-Einheiten mit einer Reduktion der EQ-5D-3L Index Scores [6]. Damit bestätigt diese aktuelle Analyse aus dem Jahr 2022 die Auswertung des European LeukemiaNET Registers für Niedrigrisiko-MDS aus dem Jahr 2018: Niedrige Lebensqualität bzw. ein schlechter Gesundheitszustand (erhoben über die EQ-5D VAS) wurde dort vermehrt in älteren Patient:innen, Patient:innen mit Komorbiditäten, niedrigen Hb-Werten oder Transfusionsabhängigkeit beobachtet [8].</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Laut der Einordnung durch klinische Experten und den aktuelleren Erfahrungen im Versorgungsalltag führt Luspatercept durch die Vermeidung von Transfusionen zu einer Verbesserung des patientenberichteten Gesundheitszustands und der Lebensqualität. Die Verbesserung der Lebensqualität wird von den betreuenden Ärzten und Ärztinnen in den persönlichen Gesprächen mit den Patient:innen wahrgenommen und konnte nun im Rahmen von Real-World-Evidenz aus dem deutschen und dem kanadischen MDS-Register bestätigt werden.</p> <p>Aus Sicht von BMS kann vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse langfristig von einer Aufrechterhaltung bis hin zu einer potenziellen</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verbesserung des patientenberichteten Gesundheitszustands und der Lebensqualität unter Luspatercept ausgegangen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Insgesamt ist nicht von einer relevanten Beeinträchtigung der patientenberichteten Symptomatik und Lebensqualität auszugehen.</p> <p>Der beträchtliche Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zVT hinsichtlich des Erreichens einer Transfusionsfreiheit bzw. signifikanten Reduktion der Transfusionslast wird nicht durch fehlende Vorteile in den patientenberichteten Endpunkten infrage gestellt.</p>	<p>Die ergänzend vorgelegten Daten wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Luspatercept nach § 35a SGB V.</p>
S. I.43	<p><u>SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (schwere UE)</u></p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p><i>„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></p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG weist des Weiteren darauf hin, dass die schweren Erkrankungen des Nervensystems überwiegend Synkope und Präsynkope umfassen.</p> <p>Position von BMS:</p> <p>Schwere (Grad ≥ 3) UE innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ traten in der Studie MEDALIST bis zur Entblindung bei 8 der 153 Patient:innen im Luspatercept-Arm (5,2 %) und bei keinem der 75 Patient:innen im Placebo-Arm auf. In Modul 4B des Dossiers hat BMS anhand des relativen Risikos keinen Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt (Berechnung mit einer Behandlungsarm-spezifischen Nullzellkorrektur: RR [95%-KI] = 12,92 [0,40; 415,51]; p = 0,148). In seiner Nutzenbewertung leitet das IQWiG dagegen unter Verwendung eines unbedingten exakten Tests nach der CSZ-Methode das Vorliegen eines signifikanten Unterschieds zuungunsten von Luspatercept ab (p = 0,044).</p> <p>Von den insgesamt 8 mit Luspatercept behandelten Patient:innen mit schweren Erkrankungen des Nervensystems wiesen 3 Patient:innen eine Synkope und 2 Patient:innen eine Präsynkope (vasovagales Syndrom) auf. In Bezug auf die Synkope und Präsynkope besteht somit isoliert betrachtet kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die übrigen</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	<p>3 Patient:innen mit schweren Erkrankungen des Nervensystems umfassen einen Patienten mit den PTs „Gleichgewichtsstörung“ und „Krampfanfall“, einen Patienten mit dem PT „Morbus Parkinson“ und einen Patienten mit dem PT „Hirnblutung“ (siehe nachfolgende Tabelle 2).</p> <p><i>Tabelle 2: Schwere UE (Grad ≥ 3) aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ in der Studie MEDALIST</i></p> <table border="1" data-bbox="309 834 1169 1305"> <thead> <tr> <th>System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)</th> <th>Luspatercept (N=153)</th> <th>Placebo (N=75)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><i>Patient:innen mit schweren UE (Grad ≥3), n (%)</i></td> </tr> <tr> <td>Erkrankungen des Nervensystems</td> <td>8 (5,2 %)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Synkope</td> <td>3 (2,0 %)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Präsynkope</td> <td>2 (1,3 %)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Gleichgewichtsstörung</td> <td>1 (0,7 %)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Krampfanfall</td> <td>1 (0,7 %)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Hirnblutung</td> <td>1 (0,7 %)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Morbus Parkinson</td> <td>1 (0,7 %)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Codierung der UE nach SOC und PT gemäß MedDRA Version 23.0.</td> </tr> </tbody> </table>	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=75)	<i>Patient:innen mit schweren UE (Grad ≥3), n (%)</i>			Erkrankungen des Nervensystems	8 (5,2 %)	0	Synkope	3 (2,0 %)	0	Präsynkope	2 (1,3 %)	0	Gleichgewichtsstörung	1 (0,7 %)	0	Krampfanfall	1 (0,7 %)	0	Hirnblutung	1 (0,7 %)	0	Morbus Parkinson	1 (0,7 %)	0	Codierung der UE nach SOC und PT gemäß MedDRA Version 23.0.			
System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=75)																														
<i>Patient:innen mit schweren UE (Grad ≥3), n (%)</i>																																
Erkrankungen des Nervensystems	8 (5,2 %)	0																														
Synkope	3 (2,0 %)	0																														
Präsynkope	2 (1,3 %)	0																														
Gleichgewichtsstörung	1 (0,7 %)	0																														
Krampfanfall	1 (0,7 %)	0																														
Hirnblutung	1 (0,7 %)	0																														
Morbus Parkinson	1 (0,7 %)	0																														
Codierung der UE nach SOC und PT gemäß MedDRA Version 23.0.																																

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es ist zu berücksichtigen, dass alle betroffenen Patient:innen entsprechend ihres hohen Alters (70–83 Jahre) multiple Komorbiditäten aufwiesen.</p> <p>Bei der Mehrheit der Patient:innen lagen darüber hinaus relevante Risikofaktoren für die aufgetretenen UE vor. Entsprechende Diagnosen in der medizinischen Vorgeschichte bestanden bei 2 der Patient:innen mit Synkope (Diagnosen vor Studienbeginn: periphere Neuropathie bzw. Diabetes Mellitus Typ 2, Arteriosklerose der Arteria carotis und Hypertonie), bei einer der Patient:in mit Präsynkope (Diagnose vor Studienbeginn: apoplektischer Insult, Arteriosklerose der Arteria carotis), bei dem Patienten mit Gleichgewichtsstörung und Krampfanfall (Diagnosen vor Studienbeginn: periphere Neuropathie, Diabetes mellitus, Hypertonie, Herzinsuffizienz dekompensiert, Vorhofflimmern), bei dem Patienten mit Hirnblutung (Diagnose vor Studienbeginn: Hypertonie, Vorhofflimmern; außerdem: Begleittherapie mit Dabigatranetexilat zum Zeitpunkt des UE) sowie bei dem Patienten mit Morbus Parkinson (Diagnose vor Studienbeginn: Morbus Parkinson).</p> <p>Auf Basis der vorliegenden Ergebnisse können aus Sicht von BMS keine validen Aussagen zu einem möglichen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Luspatercept und dem Auftreten entsprechender Ereignisse getroffen werden. Es besteht kein</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bekannter pathophysiologischer Mechanismus, nach dem das Auftreten bestimmter Erkrankungen des Nervensystems – insbesondere Synkope und Präsynkope – unter der Therapie mit Luspatercept begünstigt würde. Keine der genannten Erkrankungen des Nervensystems wurden in der Studie MEDALIST vom Prüfarzt bzw. der Prüfarztin als therapieassoziiert bewertet. Alle Ereignisse bis auf die Hirnblutung wurden dem Schweregrad 3 zugeordnet. Mit Ausnahme des an Morbus Parkinson erkrankten Patienten (hierbei handelte es sich um eine Verschlechterung der Symptome bei einer bereits vor Studienbeginn bestehenden Morbus-Parkinson-Erkrankung), führten alle Patient:innen ihre Behandlung mit Luspatercept fort und erholten sich vollständig von den UE.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse sowie dem unklaren Zusammenhang mit der Luspatercept-Therapie, stellen die in der Studie aufgetretenen schweren UE in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ das insgesamt annehmbare Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil sowie den beträchtlichen Zusatznutzen von Luspatercept nicht infrage.</p>	<p>In der Systemorganklasse Erkrankungen des Nervensystems sind bei acht Personen im Interventionsarm (5,2 %) gegenüber keiner Person im Kontrollarm Ereignisse aufgetreten. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC weder ein Vorteil noch ein Nachteil ableiten.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.10	<p><u>Größe der GKV-Zielpopulation</u></p> <p>Anmerkung des IQWiG: <i>„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.“</i></p> <p>Position von BMS: BMS begrüßt die Anerkennung der Aktualisierungen und Korrekturen der Patientenzahlen durch das IQWiG. Die vom IQWiG aufgeführten Unsicherheiten wurden bereits in der ersten Nutzenbewertung von Luspatercept im vorliegenden Anwendungsgebiet durch das IQWiG angemerkt [37] und durch BMS in Modul 3B des Dossiers zur erneuten Nutzenbewertung adressiert.</p> <p>MDS sind seltene Erkrankungen, weshalb die vorliegende Datenlage zur Epidemiologie grundsätzlich stark limitiert ist. Die Auswertungen der Versorgungsdaten in Deutschland aus dem deutschen MDS-Register und dem MDS-Register der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen (NIHO) in Deutschland sowie die weitere Herleitung stellen die</p>	<p>Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.</p> <p>Die Angaben sind mit Unsicherheit behaftet. Sie sind jedoch gegenüber der Angabe in der vorangegangenen Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bestverfügbare Evidenz zur Einschätzung der Inzidenz und Prävalenz der MDS in Deutschland dar.</p> <p>Die Herleitung der GKV-Zielpopulation wurde bereits im Erstverfahren durch den G-BA anerkannt und nun durch das IQWiG bestätigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die von BMS verwendeten Daten zur Herleitung der GKV-Zielpopulation in Deutschland stellen die bestverfügbare Evidenz dar. Die dargestellte Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung.</p>	<p>zu Luspatercept im gleichen Anwendungsgebiet aufgrund von Aktualisierungen und Korrekturen vorzuziehen.</p> <p>Korrekturen betreffen insbesondere die Berechnung der 5-Jahres Prävalenz der MDS unter Berücksichtigung der Inzidenz von 4090 Patientinnen und Patienten mit MDS sowie einer korrekten Verknüpfung von Überlebenswahrscheinlichkeiten mit prognostizierten Inzidenzen für Patientinnen und Patienten mit sehr niedrigem Risiko.</p> <p>Unabhängig davon bestehen die im vorherigen Verfahren festgestellten Unsicherheiten weiterhin.</p>
S. II.13	<p><u>Jahrestherapiekosten Luspatercept</u></p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Position von BMS:</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Kritik des IQWiG kann nicht gefolgt werden. In Absatz 4.1 der Fachinformation von Luspatercept wird eine zusätzliche Gabe von EK-Transfusionen oder einer Chelattherapie nicht genannt. Aus Sicht von BMS fallen für Luspatercept somit keine weiteren Kosten für zusätzliche Therapien an [30]. Dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA in den bereits abgeschlossenen Erstbewertungen von Luspatercept im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie im Anwendungsgebiet der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie. Bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten von Luspatercept in Abschnitt 4 der zugehörigen G-BA-Beschlüsse wurden entsprechend keine zusätzlichen Kosten von EK-Transfusionen und Chelattherapien aufgeführt [17, 18].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Abgesehen von den Jahrestherapiekosten für Luspatercept sind keine weiteren Kosten für zusätzliche Therapien bei dem zu bewertenden Arzneimittel anzusetzen.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Abgesehen vom Zuschlag für die Herstellung einer Reblozyl-haltigen parenteralen Lösung wurde auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels keine zusätzlichen Kosten neben den Jahrestherapiekosten für Luspatercept dargestellt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.11	<p><u>Jahrestherapiekosten Deferasirox</u></p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p><i>„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 angewendet werden“</i></p> <p>Position von BMS:</p> <p>Laut Beratungsgespräch des G-BA sind zwar Chelattherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie genannt, allerdings explizit in Abhängigkeit von der Zulassung [20]. Gemäß Fachinformation ist Deferasirox lediglich für Patient:innen angezeigt, für die Deferoxamin unangemessen oder kontraindiziert ist:</p> <p><i>„Deferasirox ist auch angezeigt zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen im</i></p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Alter von 10 Jahren und älter, die eine Chelat-Therapie benötigen, kontraindiziert oder unangemessen ist.“ [38]</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Für die zweckmäßige Vergleichstherapie „Chelattherapie“ sind ausschließlich die Therapiekosten von Deferoxamin zu berücksichtigen.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Luspatercept nach § 35a SGB V.</p>
S. II.12 – II.13	<p><u>Infusionssysteme für die Gabe von Deferoxamin</u></p> <p>Anmerkung des IQWiG: <i>„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 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.“</i></p> <p>Position von BMS: Die Fachinformation von Deferoxamin weist explizit darauf hin, dass <i>„die langsame subkutane Infusion mittels einer tragbaren, leichten Infusionspumpe, verabreicht über einen Zeitraum von 8 bis</i></p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>12 Stunden, [...] als wirksam und für den ambulanten Patienten als besonders geeignet [gilt]“ [39].</i></p> <p>Die intravenöse Gabe von Deferoxamin ist gemäß Fachinformation zwar nicht ausgeschlossen, kommt allerdings nur bei Patient:innen in Betracht, die bei subkutaner Infusion eine mangelhafte Therapiedisziplin zeigen oder keine kontinuierliche subkutane Infusion durchführen können, sowie bei Patient:innen mit kardialen Problemen infolge der Eisenüberladung. Die Fachinformation weist darauf hin, dass der klinische Nutzen dieser Art der Anwendung begrenzt ist und von zusätzlichen subkutanen Infusionen begleitet werden sollte. Weiterhin bedarf die Implantation eines intravenösen Infusionssystems grundsätzlich eines invasiven Eingriffs, der mit hohen stationären Kosten und einem erhöhten Infektionsrisiko für Patient:innen verbunden sein kann.</p> <p>Die von BMS im Nutzendossier dargestellte Pumpe FOLFusor SV 4 zur subkutanen Infusion ist gemäß Produktkatalog für Patient:innen tragbar sowie leicht zu handhaben und explizit für die Gabe von Deferoxamin getestet [40]. Darüber hinaus erfordert die dargestellte Pumpe keinen zusätzlichen invasiven stationären Eingriff [40]. Damit erfüllt die Pumpe FOLFusor SV 4 vollumfänglich die Vorgaben der Deferoxamin-Fachinformation sowie den Anforderungen des Wirtschaftlichkeitsgebots.</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Die im Nutzendossier dargestellte Pumpe FOLFusor SV 4 zur subkutanen Infusion ist aus medizinischen, therapiesicherheitsrelevanten und wirtschaftlichen Gesichtspunkten zweckmäßig und damit auch weiterhin zu berücksichtigen.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Luspatercept nach § 35a SGB V.

Stellungnahme zum Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grundsätzliche Position zum Kombinationsabschlag gemäß § 130e Abs. 1 SGB V und zum Beschluss des G-BA vom 27.06.2023</p> <p>Der zum 12. November 2022 in § 130e Abs. 1 SGB V eingeführte Kombinationsabschlag für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen bedeutet einen 20 %-igen Abschlag auf den Abgabepreis für kombinierbare Arzneimittel nach Einschätzung bzw. Benennung durch den G-BA. Wir dürfen hierzu auf unsere Stellungnahme vom 26. Juli 2023 verweisen.</p> <p>Wie dieser Stellungnahme zu entnehmen ist, hält BMS diese Abschlagspflicht für verfassungswidrig. Gleichzeitig stellt dieser Abschlag nach Auffassung von BMS ein nicht hinnehmbares Signal gegen den Fortschritt in der Behandlung von Patient:innen in Deutschland dar und sollte daher in Gänze zurückgenommen werden.</p> <p>BMS bittet hierzu und im Hinblick auf den Beschluss des G-BA vom 27.06.2023 zur Benennung von Kombinationen für Produkte mit Nutzenbewertungsbeschlüssen vor November 2022 nach §35 a SGB V die grundsätzliche BMS-Stellungnahme sowie die Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller (vfa) zu berücksichtigen.</p> <p>Grundsätzlich hält BMS das Vorgehen des G-BA in Bezug auf die Benennung von Kombinationen für rechtswidrig, und zwar insbesondere aufgrund des Widerspruchs zur arzneimittelrechtlichen Zulassung. Auch hierfür bitten wir die grundsätzliche BMS-Stellungnahme sowie die Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller (vfa) zu berücksichtigen.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Luspatercept nach § 35a SGB V.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Luspatercept (myelodysplastische Syndrome) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 16.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6657/2023-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Luspatercept_D-946.pdf.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) (2023): Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome). [Zugriff: 25.08.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds/@@guideline/html/index.html>.
3. Zeidan AM, Linhares Y, Gore SD (2013): Current therapy of myelodysplastic syndromes. *Blood Rev*; 27(5):243-59.
4. de Swart L, Crouch S, Hoeks M, Smith A, Langemeijer S, Fenaux P, et al. (2020): Impact of red blood cell transfusion dose density on progression-free survival in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Haematologica*; 105(3):632-9.
5. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nacht kamp K, et al. (2011): Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*; 96(10):1433-40.
6. Buckstein R, Chodirker L, Yee KWL, Geddes M, Leitch HA, Christou G, et al. (2023): The burden of red blood cell transfusions in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes and ring sideroblasts: an analysis of the prospective MDS-CAN registry. *Leuk Lymphoma*; 64(3):651-61.
7. Abel GA, Efficace F, Buckstein RJ, Tinsley S, Jurcic JG, Martins Y, et al. (2016): Prospective international validation of the Quality of Life in Myelodysplasia Scale (QUALMS). *Haematologica*; 101(6):781-8.
8. Stauder R, Yu G, Koinig KA, Bagguley T, Fenaux P, Symeonidis A, et al. (2018): Health-related quality of life in lower-risk MDS patients compared with age- and sex-matched reference populations: a European LeukemiaNet study. *Leukemia*; 32(6):1380-92.
9. Shammo JM, Komrokji RS (2018): Clinical consequences of iron overload in patients with myelodysplastic syndromes: the case for iron chelation therapy. *Expert Rev Hematol*; 11(7):577-86.
10. Shenoy N, Vallumsetla N, Rachmilewitz E, Verma A, Ginzburg Y (2014): Impact of iron overload and potential benefit from iron chelation in low-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*; 124(6):873-81.
11. Oliva EN, Finelli C, Santini V, Poloni A, Liso V, Cilloni D, et al. (2012): Quality of life and physicians' perception in myelodysplastic syndromes. *Am J Blood Res*; 2(2):136-47.
12. Bundesärztekammer (BÄK) (2020): Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten Gesamtnovelle 2020. [Zugriff: 25.08.2023]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-

[Leitlinien BAEK zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten-Gesamtnovelle 2020.pdf](#).

13. Bundesärztekammer (BÄK) (2021): Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie). Gesamtnovelle 2017, umschriebene Fortschreibung 2021. [Zugriff: 25.08.2023]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliH_Lese.pdf.
14. IQVIA (2023): Systematic Literature Review. Reblozyl® for Patients with Myelodysplastic Syndrome or Beta Thalassemia. Report. Version: 27. February 2023, v2.0.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Glasdegib (Akute myeloische Leukämie (AML), Kombination mit Cytarabin (LDAC)). [Zugriff: 25.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7314/2021-02-18_AM-RL-XII_Glasdegib_D-565_TrG.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie). [Zugriff: 25.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5156/2021-12-02_AM-RL-XII_Venetoclax_D-696_BAnz.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome (MDS)). [Zugriff: 25.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4666/2021-01-21_AM-RL-XII_Luspatercept_MDS_D-561_BAnz.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Luspatercept (β-Thalassämie). [Zugriff: 25.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4661/2021-01-21_AM-RL-XII_Luspatercept_D-560_BAnz.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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). Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten). [Zugriff: 25.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8820/2022-09-15_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-770_TrG.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-338 MDS. VERTRAULICH.

21. Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) (2023): Registerabfrage. An Investigation Of Real-World Treatment With Luspatercept In MDS Patients Based On Existing Data From The German MDS Registry. Zwischenbericht. VERTRAULICH.
22. Koutsavlis I (2016): Transfusion Thresholds, Quality of Life, and Current Approaches in Myelodysplastic Syndromes. *Anemia*; 2016:8494738.
23. Paul Ehrlich Institut (PEI) (2021): Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2020 Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG. [Zugriff: 25.08.2023]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2020.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
24. Platzbecker U, Hofbauer LC, Ehninger G, Hölig K (2012): The clinical, quality of life, and economic consequences of chronic anemia and transfusion support in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia research*; 36(5):525-36.
25. Singhal D, Kutyna MM, Chhetri R, Wee LYA, Hague S, Nath L, et al. (2017): Red cell alloimmunization is associated with development of autoantibodies and increased red cell transfusion requirements in myelodysplastic syndrome. *Haematologica*; 102(12):2021-9.
26. Vamvakas EC, Blajchman MA (2009): Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood*; 113(15):3406-17.
27. Kaka S, Jahangirnia A, Beauregard N, Davis A, Tinmouth A, Chin-Yee N (2022): Red blood cell transfusion in myelodysplastic syndromes: A systematic review. *Transfusion Medicine*; 32(1):3-23.
28. Park S, Götze K (2018): Erythropoiesis-Stimulating Agents in Low-Risk MDS. In: Platzbecker U, Fenaux P: *Myelodysplastic Syndromes : Diagnosis - Prognosis - Therapy*. Cham: Springer International Publishing; 83-95.
29. Leitch HA, Parmar A, Wells RA, Chodirker L, Zhu N, Nevill TJ, et al. (2017): Overall survival in lower IPSS risk MDS by receipt of iron chelation therapy, adjusting for patient-related factors and measuring from time of first red blood cell transfusion dependence: an MDS-CAN analysis. *Br J Haematol*; 179(1):83-97.
30. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2020): Reblozyl® 25 mg / 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: August 2023 [Zugriff: 25.08.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Fenaux P, Santini V, Komrokji RS, Zeidan A, Garcia-Manero G, Buckstein R, et al. (2022): Long-term utilization and benefit of luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes from the MEDALIST trial. Poster P778. . Vienna, Austria. European Hematology Association (EHA).
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Luspatercept (D-561). [Zugriff: 25.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-572/2020-12-07_Wortprotokoll_Luspatercept_D-561.pdf.
33. Celgene Corporation (2017): Luspatercept (ACE-536) Protocol ACE-536-MDS-001: 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. VERTRAULICH.
34. Bristol-Myers Squibb (2022): Statistical Analysis Plan. Observational Study Protocol CA056-1057. An Investigation Of Real-World Treatment With Luspatercept In MDS Patients Based On Existing Data From The German MDS Registry. Version 1.0. VERTRAULICH.
 35. Bristol-Myers Squibb (2022): Observational Study Protocol CA056-1057. An Investigation Of Real-World Treatment With Luspatercept In MDS Patients Based On Existing Data From The German MDS Registry. VERTRAULICH.
 36. Gesellschaft für Wissens- und Technologietransfer (GWT) (2022): Non-Interventional Observational Plan. Prospective And Retroprospective Data Collection On Diagnostics, Treatment And Course Of Disease Of Myelodysplastic Syndromes In Adults. MDS Registry. VERTRAULICH.
 37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Luspatercept (myelodysplastische Syndrome) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dossierbewertung. Auftrag G20-16. Version: 1.0. Stand: 28.10.2020. [Zugriff: 25.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3869/2020-08-01_Bewertung-Therapiekosten-Petientenzahlen_Luspatercept_D-561.pdf.
 38. Novartis Pharma GmbH (2006): EXJADE® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 25.08.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 39. DEMO Pharmaceuticals GmbH (2013): Deferoxaminmesilat 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2017 [Zugriff: 05.09.2023]. URL: <https://www.demopharmagmbh.com/>.
 40. Baxter Deutschland GmbH (2022): Baxter INFusor. Die Elastomerpumpe. [Zugriff: 25.08.2023]. URL: <https://ecatalog.baxter.com/ecatalog/loadResource.blob?bid=20002949>.

Anhang: Ergebnisse aus der Registerabfrage des Deutschen MDS-Registers

Hinweis: Die nachfolgenden Ergebnistabellen zur Registerabfrage des Deutschen MDS-Registers entstammen dem Ergebnisbericht des Universitätsklinikums Düsseldorf [21].

Table 3 (Anhang): Ausgefüllte EQ-5D VAS Fragebögen

Table 9.1
EQ-5D VAS completion status
EQ-5D VAS Analysis Set

Outcomes	Luspatercept (N=27)
Baseline assessment, n (%) [1]	
Yes	27 (100%)
No	0
At least one assessment during Luspatercept treatment [2], n (%)	
Yes	27 (100%)
No	0
Both baseline assessment and at least one assessment during Luspatercept treatment, n (%)	
Yes	27 (100%)
No	0
Number of assessments during Luspatercept treatment [2]	
1	27 (100%)
Time from Baseline assessment to Luspatercept initiation (weeks) [1]	
N	26
Mean (SD)	1 (64)
Median	1
Q1, Q3	1, 1
Min, Max	1, 2
Time from Luspatercept initiation to assessment during Luspatercept treatment (weeks) [2]	
N	27
Mean (SD)	Insufficient data for detailed analysis
Median	Insufficient data for detailed analysis
Q1, Q3	Insufficient data for detailed analysis
Min, Max	6, 15

[1] The baseline assessment is the last available assessment of the questionnaire prior to Luspatercept initiation.

[2] Note that, for the assessment during Luspatercept treatment, questionnaires completed at the timepoint when it was decided to discontinue Luspatercept treatment were also accepted.

Tabelle 4 (Anhang): Ergebnisse zur Änderung der EQ-5D VAS

Table 10.1
EQ-5D VAS results
EQ-5D VAS Analysis Set

Outcomes	Luspatercept (N=27)
Baseline assessment [1] [2]	
N	27
Mean (SD)	54.4 (12.7)
Median	50
Q1, Q3	50, 60
Min, Max	30, 80
Assessment during Luspatercept treatment [2] [3]	
N	27
Mean (SD)	62.2 (21.2)
Median	60
Q1, Q3	50, 80
Min, Max	30, 100
Change from baseline to Luspatercept treatment	
N	27
Mean (SD)	7.8 (15.2)
Median	0
Q1, Q3	0, 20
Min, Max	-20, 40
Patients with improvement by ≥ 15 points from baseline, n (%)	
Yes	9 (33%)
No	18 (66%)
Patients with deterioration by ≥ 15 points from baseline, n (%)	
Yes	2 (7%)
No	25 (93%)

[1] The baseline assessment is the last available assessment of the questionnaire prior to Luspatercept initiation.

[2] A higher score indicates a better health status.

[3] Note that, for the assessment during Luspatercept treatment, questionnaires completed at the timepoint when it was decided to discontinue Luspatercept treatment were also accepted.

Tabelle 5 (Anhang): Ergebnisse zur Änderung der EQ-5D VAS unterteilt nach dem Ansprechen der Patient:innen gemäß den IWG-Kriterien von 2018

Table 11.1
EQ-5D VAS results by response per 2018 IWG criteria
EQ-5D VAS Analysis Set

Outcomes	Luspatercept (N=27)
Subjects with transfusion independence [2], n (%) [1]	N=8
EQ-5D improvement by \geq 15 points from baseline	7 (88%)
EQ-5D change <15 points from baseline	1 (13%)
EQ-5D deterioration by \geq 15 points from baseline	0
Subjects with significant Hb increase (but no transfusion independence), n (%) [1] [3]	N=3
EQ-5D improvement by \geq 15 points from baseline	2 (67%)
EQ-5D change <15 points from baseline	0
EQ-5D deterioration by \geq 15 points from baseline	1 (33%)
Subjects without response, n (%) [1]	N=13
EQ-5D improvement by \geq 15 points from baseline	0
EQ-5D change <15 points from baseline	12 (92%)
EQ-5D deterioration by \geq 15 points from baseline	1 (8%)
Subjects with progressive disease, n (%) [1]	N=3
EQ-5D improvement by \geq 15 points from baseline	0
EQ-5D change <15 points from baseline	3 (100%)
EQ-5D deterioration by \geq 15 points from baseline	0

[1] Percentage calculated out of the number of subjects in the subgroup.

[2] Transfusion independence for \geq 16 weeks

[3] Hb improvement by \geq 1.5 g/dL based on at least 2 consecutive measurements over \geq 8 weeks

5.2 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	17. August 2023
Stellungnahme zu	Luspatercept/Reblozyl®
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Isaac-Fulda-Allee 24 55124 Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.08.2023 zwei Nutzenbewertungen nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze für den Wirkstoff Luspatercept (Reblozyl®) der Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Die beiden Nutzenbewertungen beziehen sich auf folgende Anwendungsgebiete:</p> <ul style="list-style-type: none">A. Erwachsene mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden istB. Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastische Syndrome (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. <p>Für beide Anwendungsgebiete sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Umfassende Information aller Teilnehmenden vor der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG bzw., im Fall von Orphan Drugs, zu Nutzenbewertungen des G-BA zu äußern und an der</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen. Um eine informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es zielführend, dass allen Teilnehmer:innen der mündlichen Anhörung im Vorfeld der Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zur Verfügung gestellt werden.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Luspatercept nach § 35a SGB V.

5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.09.2023
Stellungnahme zu	Luspatercept (Reblozyl)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. August 2023 eine Nutzenbewertung zu Luspatercept (Reblozyl) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Luspatercept ist unter anderem zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Luspatercept nach § 35a SGB V.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme der AkdÄ

Datum	5. September 2023
Stellungnahme zu	Luspatercept (myelodysplastische Syndrome), Nr. 1610, A23-44, Version 1.0, Stand: 11.08.2023
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten mit MDS (myelodysplastische Syndrome bzw. seit der WHO-Klassifikation 2022 myelodysplastische Neoplasien) sind hämatopoetische Stammzellen des Knochenmarks genetisch verändert. Durch die klonale Vermehrung dieser Zellen wird die normale Blutbildung zunehmend verdrängt.</p> <p>Gemäß der WHO-Klassifikation von 2016 bilden Ringsideroblasten-positive MDS-Patienten eine eigene Untergruppe der MDS. Diese ist gekennzeichnet durch niedrige Blastenzahlen (< 5 % im Knochenmark bzw. < 1 % Blasten im peripheren Blut) und durch einen hohen Anteil der Ringsideroblasten an der Gesamtzahl erythroider Zellen im Knochenmark (≥ 15 % bzw. bei nachgewiesener SF3B1-Mutation ≥ 5 %). Zudem liegt definitionsgemäß keine isolierte Deletion am langen Arm (q) von Chromosom 5 (del(5q)-Anomalie) vor. Die aktualisierte WHO-Klassifikation von 2022 beschreibt diese Patientengruppe in erster Linie genetisch („MDS mit niedrigen Blasten und SF3B1“), schließt aber auch weiterhin Patienten ohne Nachweis einer SF3B1-Mutation ein, wenn ≥ 15 % Ringsideroblasten vorliegen. Im Folgenden wird für diese Patientengruppe die Abkürzung MDS-RS (MDS With Ring Sideroblasts) verwendet.</p> <p>Zu Beginn der Erkrankung dominieren oft unspezifische, Anämiebedingte Symptome wie Fatigue. Risiko-Scores ermöglichen es, die individuelle Überlebenschance und das Progressionsrisiko in eine akute myeloische Leukämie einzuschätzen. Als validierte Instrumente stehen das International Prognostic Scoring System (IPSS) und dessen weiterentwickelte Version, das IPSS-R (IPSS-revised), sowie das</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>molekulare IPSS (IPSS-M) zur Verfügung. Das IPSS-R berücksichtigt den medullären Blastenanteil, die Zytogenetik, die Thrombozytenzahl, die Neutrophilenzahl und den Hämoglobin-Wert. Das IPSS-M basiert darüber hinaus auch auf molekulargenetischen Veränderungen. Die individuellen Therapieoptionen werden neben der Risikokategorie auch vom Alter und den Komorbiditäten beeinflusst.</p> <p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Luspatercept ist seit dem 25.06.2020 zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin(EPO)-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.</p> <p>Die Ausreifung von Erythrozyten wird durch verschiedene Liganden der TGF-β(Transforming-Growth- Factor-β)-Superfamilie über SMAD2- und SMAD3-abhängige Signalwege inhibiert. Bei MDS können diese Liganden überexprimiert sein. Luspatercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das selektiv an Liganden der TGF-β-Superfamilie bindet. Hierdurch soll der hemmende Effekt auf die Erythropoese aufgehoben und die Ausreifung funktionsfähiger Erythrozyten gefördert werden.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Luspatercept nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
IQWiG Dossier- bewertung S. I.13	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Luspatercept wird bewertet bei Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS-RS. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Luspatercept</p> <table border="1" data-bbox="327 746 1205 1177"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 746 790 794">Indikation</th> <th data-bbox="790 746 1205 794">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="327 794 790 1018">Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist^b</td> <td data-bbox="790 794 1205 1018">eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="327 1018 1205 1177"> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; MDS: myelodysplastische Syndrome</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Die AkdÄ stimmt der durch den G-BA festgelegten ZVT zu. Die Gabe von Erythropoese-stimulierenden Faktoren (ESF) soll bei MDS-RS die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten verbessern und Transfusionen vermeiden. Bei fehlender Eignung für eine ESF-Therapie oder unzureichendem Ansprechen auf die ESF-Therapie</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte 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	<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; MDS: myelodysplastische Syndrome</p>		
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a							
Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte 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							
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; MDS: myelodysplastische Syndrome</p>								

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erfolgt eine bedarfsgerechte Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK). Durch den G-BA wurde weder präzisiert, wann genau Patienten auf die Therapie mit ESF „nicht zufriedenstellend“ angesprochen haben oder für diese „nicht geeignet“ sind, noch wurden die Kriterien für eine „bedarfsgerechte“ Transfusions- und Chelattherapie genannt. Im Folgenden werden diese Punkte deshalb näher ausgeführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="327 660 1209 1283"> 1. Eignung für ESF-Therapie bei MDS-RS: Im deutschsprachigen Raum liegt zur Therapie der MDS die Onkopedia-Leitlinie (1) vor, die unter Beteiligung der DGHO (deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie) erstellt wurde. International relevant ist außerdem die NCCN(National Comprehensive Cancer Network)-Leitlinie (2). Laut Onkopedia-Leitlinie ist die ESF-Therapie bei sEPO (EPO-Spiegel im Serum) < 200 U/l indiziert. Die gewählte Grenze von 200 U/l entspricht der Zulassung von Epoetin alfa (3). Der Nordic-Score, mit welchem die Wahrscheinlichkeit für das Ansprechen auf ESF eingeschätzt wird, verwendet als Schwellenwerte für sEPO < 100 U/l und > 500 U/l. Bei einem geringen Transfusionsbedarf (< 2 EK/Monat) ist laut Nordic-Score bei sEPO 100–500 U/l von einem mittleren Ansprechen auf ESF (ca. 23 %) auszugehen. Entsprechend empfiehlt die NCCN-Leitlinie bei MDS-RS die Gabe von ESF bis zu einem sEPO von 500 U/l. <li data-bbox="327 1289 1209 1390"> 2. Ansprechen auf ESF-Therapie: Entsprechend den IWG(International Working Group)-Kriterien sollte die ESF-Therapie zu einem Hämoglobin(Hb)-Anstieg von mindestens 1,5 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mg/dl bzw. zu einer Abnahme des Transfusionsbedarfs von mindestens 4 EK/8 Wochen führen (4). Ein Ansprechen auf ESF sollte spätestens sechs Monate nach Therapiebeginn eintreten. Die Kombination von ESF mit niedrigen Dosen von G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor) kann dabei die Wirkung von ESF verbessern (1, 2).</p> <p>3. Indikation für EK-Transfusionen bei chronischer Anämie: Die DGIM (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin) empfiehlt in ihrer Initiative „Klug entscheiden“, bei chronischer Anämie die Indikation für Transfusionen in Abhängigkeit von kardiopulmonalen oder vaskulären Symptomen zu stellen. Bei Patienten ohne schwere kardiale Begleiterkrankung treten diese klinischen Trigger in der Regel bei einem Hb-Wert zwischen 6–9 g/dl auf (5).</p> <p>4. Indikation für Chelattherapie: Zur Vermeidung einer sekundären Hämochromatose sollte bei MDS mit niedrigem Risiko eine Therapie mit Eisenchelatoren (Deferasirox, Desferoxamin) erfolgen, wenn Patienten mindestens 20 EK erhalten haben bzw. der Serumferritinspiegel >1000 ng/ml liegt (1, 2).</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Luspatercept nach § 35a SGB V.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.14–I.30</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 71–91</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Zur Nutzenbewertung wird die Studie MEDALIST vorgelegt. Diese multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) vergleicht Luspatercept gegen Placebo bei Patienten mit MDS-RS. Die Studiencharakteristika werden im Folgenden beschrieben:</p> <p>Primärer Endpunkt</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Transfusionsvermeidung von ≥ 8 Wochen während der primären Behandlungsphase <p>Studienpopulation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Luspatercept: n = 153 • Placebo: n = 76 <p>Studiendauer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening ≤ 5 Wochen • primäre Behandlungsphase 24 Wochen • Extensionsphase von Woche 25 bis Woche 48 oder bis zum Verlust des klinischen Nutzens/Krankheitsprogression (Beurteilung zu Woche 25 und zu jedem 8. Zyklus) • Follow-up Phase bis 3 Jahre nach der letzten Dosis der Studienmedikation <p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß IPSS-R • Ringsideroblasten ≥ 15 %, Blasten im Knochenmark < 5 % • transfusionsabhängige Anämie, operationalisiert als <ul style="list-style-type: none"> - Transfusion von durchschnittlich ≥ 2 EK/8 Wochen für mindestens 16 Wochen vor Randomisierung - kein transfusionsfreies Intervall von ≥ 56 Tagen innerhalb von 16 Wochen vor Randomisierung 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Hb-Wert von $\leq 10,0$ g/dl innerhalb von 7 Tagen vor einer EK-Transfusion • unzureichendes Ansprechen auf eine ESF-Therapie oder fehlende Eignung für eine ESF-Therapie, operationalisiert als unwahrscheinliches Ansprechen bei sEPO > 200 U/l oder Unverträglichkeit • ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology-Performance Status) ≤ 2 <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroide zur Behandlung anderer Erkrankungen als MDS • Eisenchelatherapie • EK-Transfusionen nach Ermessen des Studienarztes <p>Patientencharakteristika</p> <p>Die Patientencharakteristika sind zwischen den Armen ausgeglichen. 80 % der Patienten stammten aus Europa. Es wurden mehrheitlich männliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 71 Jahren eingeschlossen. Bei 85 % der Patienten lag sEPO < 500 U/l. Nahezu alle Patienten hatten eine Vortherapie mit ESF erhalten und sie aufgrund unzureichenden Ansprechens abgebrochen. Bei einem Drittel der Patienten war zusätzlich eine Therapie mit G-CSF erfolgt. Vor Studieneinschluss waren im Mittel 6 EK/8 Wochen transfundiert worden. Das Serum-Ferritin lag im Median bei etwa 1100 $\mu\text{g/l}$. Knapp die Hälfte der Patienten hatte eine Vortherapie mit Eisenchelatoren erhalten.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Luspatercept nach § 35a SGB V.</p>
	<p><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.20–I.31</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 91</p>	<p>Die Verabreichung von Luspatercept erfolgte weitgehend entsprechend der Fachinformation. Aus Sicht der AkdÄ schränken jedoch folgende Punkte die Aussagesicherheit der Studie MEDALIST ein:</p> <ol style="list-style-type: none"> Studiendauer: Das IQWiG zieht für die Nutzenbewertung die primäre Behandlungsphase (Woche 1–24) heran, da in der anschließenden Extensionsphase nur diejenigen Patienten weiterbehandelt wurden, die nach Einschätzung der Prüfarzte von der Studienmedikation klinisch profitierten und keinen Krankheitsprogress erlitten. Die Extensionsphase wurde lediglich von 54 % der Patienten im Luspatercept-Arm und von 16 % der Patienten im Placebo-Arm abgeschlossen. Auch der pU stellt die Ergebnisse zu Woche 48 deshalb nur ergänzend dar. Aus Sicht der AkdÄ wären verwertbare Studiendaten über mindestens 52 Wochen notwendig, um den klinischen Nutzen verlässlich beurteilen zu können. Sichere Aussagen zur Verträglichkeit erfordern eine noch längere Studiendauer. Übertragbarkeit auf die Zielpopulation: Die Mehrzahl der untersuchten Patienten hatte in der Vorgeschichte eine ESF-Therapie aufgrund unzureichenden Ansprechens abgebrochen. Das Studienprotokoll definiert die Kriterien dieser „Non-Response“ nicht (6). Bei mehr als einem Viertel der Patienten betrug der Transfusionsbedarf zu Studienbeginn weniger als 4 EK/8 Wochen. Aus Sicht der AkdÄ wäre eine Präzisierung der 	<p>Für alle Endpunkte, deren Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt war (betrifft die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen), wurden aufgrund einer relevanten Anzahl an Behandlungsabbrüchen nach Studienwoche 24 in beiden Studienarmen Auswertungen bis einschließlich Woche 24 bzw. zu Woche 25 für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Mortalität wird das Gesamtüberleben auf Basis einer Ereigniszeitanalyse zum finalen Datenschnitt herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Non-Response auf ESF erforderlich, um die Vergleichbarkeit von Ziel- und Studienpopulation beurteilen zu können.</p> <p>3. Umsetzung der ZVT, Transfusionen: Die Indikation zur Transfusion soll laut aktueller Empfehlung der DGIM (5) bei chronischer Anämie anhand der Klinik gestellt werden. Das Studienprotokoll von MEDALIST empfiehlt jedoch symptomunabhängig eine Transfusion bei einem Hb-Wert ≤ 9 g/dl. Laut Amendment vom 09.05.2017 sollte die Transfusion um mindestens sieben Tage aufgeschoben werden, wenn der Hb-Wert um ≥ 1 g/dl im Vergleich zum Hb-Schwellenwert angestiegen ist. Der Hb-Schwellenwert ist dabei definiert als Mittelwert aller dokumentierten Hb-Werte vor Transfusion im 16-Wochen-Intervall vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Bei Komorbiditäten oder Anämie-typischen Symptomen ist – sowohl laut Originalprotokoll als auch im Amendment – eine Transfusion bei höheren Hb-Werten möglich. Die Begleiterkrankungen, die andere Hb-Schwellenwerte erlauben, werden nicht definiert. Insgesamt ist davon auszugehen, dass in der Studie MEDALIST Transfusionen in erster Linie aufgrund des Hb-Wertes erfolgten. Dies entspricht nicht einer leitliniengerechten Versorgung.</p> <p>4. Umsetzung der ZVT, Chelattherapie: Das Studienprotokoll nennt keine Kriterien für die Chelattherapie. Es ist nicht nachvollziehbar, warum im Studienverlauf bei weniger als der Hälfte der Patienten eine Chelattherapie erfolgte, obwohl das</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Serum-Ferritin im Median bei etwa 1100 µg/l lag. Insbesondere ist unklar, weshalb im Placebo-Arm trotz im Mittel leicht zunehmender Transfusionen (Zunahme um 1 EK/24 Wochen) und steigendem Serum-Ferritin (Anstieg um 226 µg/l) häufiger die Chelattherapie abgesetzt wurde als im Luspatercept-Arm (10 % vs. 3 %), in welchem weniger EK-Transfusionen verabreicht wurden (Reduktion um 5 EK/24 Wochen) und das Serum-Ferritin im Studienverlauf unverändert blieb. Aus Sicht der AkdÄ legen diese Daten nahe, dass insbesondere im Placebo-Arm die Chelattherapie in der primären Behandlungsphase nicht adäquat erfolgte.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Luspatercept nach § 35a SGB V.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.32–I.41, I.58–I.63 Dossier pU Modul 4A S. 93–170</p>	<p><u>Endpunkte</u> Effektivität</p> <p>Im Zeitraum bis Woche 24 sank die mittlere Transfusionslast unter Luspatercept um fünf EK-Einheiten, während sie im Placebo-Arm um eine EK-Einheit anstieg. Unter Luspatercept erhielten in diesem Zeitraum signifikant mehr Patienten keine Transfusionen als unter Placebo (NNT 9). Symptomatik und Lebensqualität wurden mittels EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30) erfasst. Dabei gaben signifikant mehr Patienten unter Luspatercept eine schlechtere körperliche Funktion (NNH 5) und eine Zunahme der Fatigue (NNH 5) an. Schlaflosigkeit war unter Placebo signifikant häufiger als unter Luspatercept (siehe Tabelle 3).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>Tabelle 3: Wirksamkeit von Luspatercept in der Studie MEDALIST (Woche 24)</p> <table border="1" data-bbox="331 486 1205 863"> <thead> <tr> <th></th> <th>Luspatercept n = 153</th> <th>Placebo n = 76</th> <th>RR (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Transfusionsvermeidung über 24 Wochen</td> <td>13,1 %</td> <td>1,3 %</td> <td>9,84 (1,36–71,31); p = 0,024</td> </tr> <tr> <td>körperliche Funktion* (Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)</td> <td>30,9 %</td> <td>13,0 %</td> <td>2,33 (1,12–4,87); p = 0,024</td> </tr> <tr> <td>Fatigue* (Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)</td> <td>45,9 %</td> <td>25,9 %</td> <td>1,76 (1,07–2,89); p = 0,026</td> </tr> <tr> <td>Schlaflosigkeit* (Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)</td> <td>17,6 %</td> <td>33,3 %</td> <td>0,53 (0,30–0,93); p = 0,028</td> </tr> </tbody> </table> <p>*entsprechend EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30) CI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko</p> <p>Sicherheit</p> <p>Die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden UE (SUE) unterschied sich nicht signifikant zwischen den Studienarmen. Unter Luspatercept bestand eine signifikante Häufung von gastrointestinalen (51 % vs. 33 %; relatives Risiko [RR] 1,55; 95 % Konfidenzintervall [CI] 1,08–2,23; p = 0,016) und neurologischen (39 % vs. 24 %; RR 1,63; 95 % CI 1,03–2,56; p = 0,036) UE. Die signifikante Erhöhung schwerer UE des Nervensystems unter Luspatercept (5,2 % vs. 0 %; p = 0,044) beruhte auf wenigen Fällen (8 vs. 0 Fälle), bei denen es sich überwiegend um Synkopen und Präsynkopen handelte.</p>		Luspatercept n = 153	Placebo n = 76	RR (95 % CI) p-Wert	Transfusionsvermeidung über 24 Wochen	13,1 %	1,3 %	9,84 (1,36–71,31); p = 0,024	körperliche Funktion* (Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	30,9 %	13,0 %	2,33 (1,12–4,87); p = 0,024	Fatigue* (Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	45,9 %	25,9 %	1,76 (1,07–2,89); p = 0,026	Schlaflosigkeit* (Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	17,6 %	33,3 %	0,53 (0,30–0,93); p = 0,028	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Luspatercept nach § 35a SGB V.</p>
	Luspatercept n = 153	Placebo n = 76	RR (95 % CI) p-Wert																			
Transfusionsvermeidung über 24 Wochen	13,1 %	1,3 %	9,84 (1,36–71,31); p = 0,024																			
körperliche Funktion* (Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	30,9 %	13,0 %	2,33 (1,12–4,87); p = 0,024																			
Fatigue* (Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	45,9 %	25,9 %	1,76 (1,07–2,89); p = 0,026																			
Schlaflosigkeit* (Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	17,6 %	33,3 %	0,53 (0,30–0,93); p = 0,028																			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diskussion</p> <p>Insgesamt scheint Luspatercept gut verträglich zu sein. Es fällt jedoch eine Häufung von gastrointestinalen und neurologischen UE auf. Die Patientenzahl und Studiendauer von MEDALIST ermöglichen keine sichere Beurteilung seltener oder spät auftretender SUE.</p> <p>Die gezeigte Reduktion an Transfusionen unter Luspatercept führte nicht zu einer verbesserten Lebensqualität oder geringeren Symptomatik. Im Gegenteil gaben Patienten unter Luspatercept signifikant häufiger eine schlechtere körperliche Funktion und eine vermehrte Fatigue an. Auch andere Anämie-typische Symptomen wie Schwindel und Dyspnoe, die als UE erfasst wurden, traten häufiger unter Luspatercept auf (Schwindel: 15 % vs. 5 %, Dyspnoe: 12 % vs. 4 %). Aus Sicht der AkdÄ wäre eine Erfassung Anämie-typischer Symptome mit spezifischen Tests bzw. Scores wünschenswert gewesen, z. B. die körperliche Belastbarkeit mittels 6-Minuten-Gehstrecke und Timed-„Up-and-Go“-Test sowie die Fatigue mittels BFI(Brief Fatigue Inventory)-Score.</p> <p>Es erscheint pathophysiologisch plausibel, dass eine deutliche Reduktion von Transfusionen das Risiko für eine sekundäre Hämosiderose senkt. Allerdings ist unklar, ob in der klinischen Versorgung durch Luspatercept die Transfusionslast in ähnlichem Ausmaß reduziert würde wie in der Studie MEDALIST. In der Studie MEDALIST wurden Transfusionen in erster Linie von Hb-Werten, nicht durch die Symptomatik, getriggert. Da sich unter Luspatercept die Anämie-typische Symptomatik verschlechterte, ist damit zu rechnen, dass bei einer klinischen Indikationsstellung unter</p>	<p>In der Systemorganklasse Erkrankungen des Nervensystems sind bei acht Personen im Interventionsarm (5,2 %) gegenüber keiner Person im Kontrollarm Ereignisse aufgetreten. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC weder ein Vorteil noch ein Nachteil ableiten.</p> <p>Es zeigt sich für die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Demgegenüber liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Therapie mit Luspatercept in der Verschlechterung der körperlichen Funktion vor.</p> <p>Dieser Nachteil spiegelt sich jedoch in keiner anderen Subskala des EORTC QLQ-C30 wider. In der Gesamtschau wird weder ein</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Luspatercept deutlich mehr EK verabreicht würden als unter den Hb-Wert dominierten Transfusionskriterien der Studie MEDALIST.</p> <p>Die primäre Behandlungsphase der Studie MEDALIST ist zu kurz, um Effekte auf die sekundäre Häm siderose nachweisen zu können. Lediglich die Gesamtmortalität wurde über einen ausreichend langen Zeitraum (etwa 200 Wochen) erfasst. Sofern Organkomplikationen durch die reduzierte Transfusionslast vermieden wurden, hatte dies keine Auswirkungen auf die Sterblichkeit: Die Mortalität unterschied sich nicht zwischen den Studienarmen. Der pU verweist deshalb auf den Surrogatparameter Serum-Ferritin. Die klinische Relevanz des Behandlungsunterschieds von im Mittel 180 µg/l ist fraglich. Zudem bestehen, wie oben ausgeführt, aus Sicht der AkdÄ Zweifel an einer adäquaten Chelattherapie im Placebo-Arm. Bei einer leitliniengerechten Chelattherapie wäre der Unterschied hinsichtlich des Serum-Ferritins vermutlich deutlich geringer.</p>	<p>Vorteil noch ein Nachteil von Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC in der Kategorie „Lebensqualität“ abgeleitet.</p> <p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Luspatercept nach § 35a SGB V.</p>
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG sieht hinsichtlich der Transfusionsvermeidung einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, dem ein Anhaltspunkt für einen als beträchtlich eingeschätzten geringeren Nutzen (Verschlechterung der körperlichen Funktion) gegenübersteht. Die AkdÄ stimmt dieser Einschätzung zu. Wie oben dargelegt, ist ein patientenrelevanter Nutzen durch die reduzierte Transfusionslast plausibel, aber in seinem Ausmaß durch die inadäquat durchgeführte ZVT und zu kurze Studiendauer nicht beurteilbar. Bei Patienten mit MDS-RS steht der bestmögliche Erhalt der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität im Vordergrund. Eine</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verschlechterung der krankheitsspezifischen Symptomatik stellt deshalb einen beträchtlichen Schaden dar. Zusammenfassend steht aus Sicht der AkdÄ dem unsicheren Nutzen der Transfusionsvermeidung (NNT 9) ein unmittelbar patientenrelevantes Risiko für eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes durch zunehmende Fatigue (NNH 5) und eine Verschlechterung der körperlichen Funktion (NNH 5) gegenüber.</p>	
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Luspatercept bei Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS-RS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist, nicht belegt ist.</p>	<p>In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten ist ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Hofmann WK, Platzbecker U, Götze K, Haase D, Thol F, Stauder R et al. Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome, MDS); Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen; Februar 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds/@@guideline/html/index.html>.
2. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, Bennett JM, Borate U, Brunner AM et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – Myelodysplastic syndromes; Version 1.2023. Plymouth Meeting; 12.9.2022. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/home>.
3. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation "Erypo® FS 1000 I.E./0,5 ml 2000 I.E./0,5 ml 3000 I.E./0,3 ml 4000 I.E./0,4 ml 10.000 I.E./ml 40.000 I.E./ml"; Juni 2021.
4. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006; 108(2):419–25. doi: 10.1182/blood-2005-10-4149.
5. Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin. Klug entscheiden: Empfehlungen [Stand: 24.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.klug-entscheiden.com/empfehlungen/detailansicht?tx_news_pi1%5Baction%5D=detail&tx_news_pi1%5Bnews%5D=413&cHash=71ad5a51d569ec2f0f4fa2aa502e8ac2.
6. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (Protocol). *The New England journal of medicine* 2020; 382(2):140–51. doi: 10.1056/NEJMoa1908892.

5.5 Stellungnahme der Geron Corporation

Datum	04. September 2023
Stellungnahme zu	Luspatercept (Reblozyl®)
Stellungnahme von	Geron Corporation

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Geron Corporation

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Mehrheit der Patienten mit myelodysplastischem Syndrom und Ringsideroblasten (MDS-RS) weist eine mittlere bis hohe Transfusionslast auf und benötigt ≥ 4 Transfusionen pro 8 Wochen [1-3]. Der pharmazeutische Unternehmer BMS GmbH präsentiert in seinem Dossier zur Nutzenbewertung von Luspatercept zur Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS-RS mehrere Auswertungen bezüglich der Reduktion der Transfusionslast [3]. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird ausschließlich der Endpunkt „24 Wochen Transfusionsvermeidung zum Auswertungszeitpunkt 24 Wochen“, entsprechend einer vollständigen Transfusionsfreiheit innerhalb der 24-wöchigen Studiendauer, als patientenrelevant erachtet [4]. Im Unterschied zum IQWiG sehen wir zusätzlich den Endpunkt „Änderung der Transfusionslast“ gemessen in der Anzahl an transfundierten Erythrozyten-Konzentrat- (EK-) Einheiten pro 24 Wochen als patientenrelevanten Endpunkt, der in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte.</p> <p>Denn schon bei einer Reduktion der Anzahl an Transfusionen ist eine für die Patienten relevante Verbesserung spürbar ist, selbst wenn keine Transfusionsfreiheit innerhalb von 24 Wochen erreicht wird. So kann ein verbessertes Gesamtüberleben von MDS-RS-Patienten mit niedriger Transfusionslast (<1 Transfusion / 4 Wochen, medianes OS: 37,1 Monate) im Vergleich zu Patienten mit hoher Transfusionslast (≥ 1 Transfusion / 4 Wochen, medianes OS: 30,3 Monate) nachgewiesen werden [5].</p> <p>Zudem ist die Transfusionslast an sich als klinisch relevanter Parameter für MDS mit Anämie von der International Working Group (IWG) bewertet worden [6]. Denn die Erwartungen an das Ansprechen je nach der Krankheitslast zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns ist</p>	

Stellungnehmer: Geron Corporation

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unterschiedlich. So ist eine 50%-ige Reduktion der EK-Einheiten pro 16 Wochen bei Patienten mit hoher Transfusionslast (≥ 8 EK-Einheiten/16 Wochen) als klinisch relevanter Parameter einzustufen, während bei Patienten mit geringerem EK-Bedarf zu Beginn der Behandlung (3-7 EK-Einheiten/16 Wochen) das Erreichen einer EK-Tranfusions-Unabhängigkeit (TI) als Bewertungskriterium relevant ist [7]. Auf Basis der EK-Belastung zu Beginn der Therapie wurde von der IWG daher eine Anpassung zur Bewertung der Response auf eine Behandlung in klinischen Studien im Jahr 2019 vorgeschlagen, sodass die Transfusionslast neben der Transfusionsfreiheit als Bewertungsfaktor der Response für Patienten mit einer hohen Transfusionslast (≥ 8 EK-Einheiten/16 Wochen) einbezogen werden soll, da es sich um einen klinisch relevanten Parameter handelt [6].</p> <p>Zudem können durch eine Reduktion der Transfusionslast ebenfalls Folgekomplikationen vermindert werden. So ist die Hospitalisierungsrate, insbesondere aufgrund von symptomatischer Anämie, bei Patienten mit höherer Transfusionslast höher als bei Patienten mit niedriger Transfusionslast [2, 5, 8]. Jede zusätzliche Transfusion erhöht dabei das Risiko einer Hospitalisierung um 11 % [5].</p> <p>Eine weitere wichtige Folgekomplikation von EK-Transfusionen sind erhöhte Eisenwerte im Blut. Diese können sich sowohl toxisch auf die Leber, das Herz und das endokrine System auswirken, als auch die Hämatopoese negativ beeinflussen und die Progression zu AML fördern [9]. Eine Therapie mit Eisenchelatoren ist notwendig, solange der Patient EK-Transfusionen erhält und sich die Eisen-Parameter außerhalb des Normbereiches befinden [9]. Die Behandlung mit Eisenchelatoren findet in Deutschland gemäß der Zulassung der einzelnen Produkte primär mit</p>	<p>Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet ein vorrangiges Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von Anämie-bedingten Symptomen bei gleichzeitiger Freiheit von EK-Transfusionen erreicht wird.</p> <p>Hinsichtlich der Auswertungen zu den verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsvermeidung wäre grundsätzlich die Transfusionsvermeidung über den gesamten Studienzeitraum</p>

Stellungnehmer: Geron Corporation

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Deferoxamin statt [3, 4]. Dabei bedeutet eine Behandlung mit Deferoxamin eine große Belastung für die Patienten, da der Wirkstoff an 5–7 Tagen pro Woche (260,7–365 Tage pro Jahr) für jeweils 8–12 Stunden subkutan infundiert werden muss (siehe Kostenkapitel der Nutzenbewertung zu Luspatercept) [4]. Wird die Transfusionslast reduziert, so kann der Bedarf an Eisenchelatoren gesenkt und die Belastung der Patienten reduziert werden. Eine französische Studie bestätigt, dass signifikant mehr Patienten mit hoher Transfusionslast (HTB; ≥ 8 Transfusionen / 16 Wochen) eine Therapie mit Eisenchelatoren in Anspruch nahmen als Patienten mit niedrigerer Transfusionslast (LTB; 3–7 Transfusionen / 16 Wochen) (82 % HTB vs. 50 % LTB, $p=0,0052$) [2].</p> <p>Patienten mit LR-MDS leiden aufgrund der Anämie häufig an einer schwerwiegenden Fatigue, welche die Funktion und den Alltag der Patienten stark negativ beeinflusst [10]. Es wird diskutiert, dass die mit häufigen Transfusion einhergehende Eisenüberladung sich auch negativ auf die Fatigue auswirkt [11]. Eine Reduktion der Transfusionslast könnte sich damit direkt positiv auf die Symptomatik auswirken und die Krankheitslast senken.</p> <p>Zusammengefasst handelt es sich daher bei dem Bedarf an EK-Transfusion um ein schwerwiegendes Symptom, und nicht wie vom IQWiG vorgeschlagen um ein „nicht schwerwiegendes / nicht schweres Symptom / Folgekomplikationen“. Die Anzahl an Transfusionen wirkt sich auf das Gesamtüberleben, Hospitalisierungen und die Belastung der Patienten durch Folgekomplikationen wie beispielsweise Fatigue und andere Aspekte der Lebensqualität sowie Eisenchelatoren aus. Dabei kann sich bereits eine Reduktion der Anzahl an Transfusionen positiv auswirken, auch wenn keine vollständige Transfusionsfreiheit besteht. Daher sollten Endpunkte, die die Reduktion der Anzahl an Transfusionen</p>	<p>vorzuziehen. Aufgrund der relevanten Anzahl an Behandlungsabbrüchen nach Ende der primären Behandlungsphase (Woche 24) wird jedoch eine Transfusionsvermeidung von 24 Wochen als maßgeblicher Zeitraum herangezogen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsvermeidung ≥ 24 Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p> <p>Bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen liegt zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC vor. Eine Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen wurde im Interventionsarm bei 20 Personen (13,1 %) und im Kontrollarm bei einer Person (1,3 %) beobachtet.</p> <p>Dieser Vorteil spiegelt sich jedoch nicht in weiteren Endpunkten wider, die prinzipiell mit einer Transfusionsvermeidung assoziiert sein können. Insbesondere zeigt sich ein nachteiliger Effekt für die Subskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30.</p> <p>Insgesamt lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse zur Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept + BSC feststellen.</p>

Stellungnehmer: Geron Corporation

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
betrachten zusätzlich zu dem Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ als patientenrelevante Endpunkte für eine Nutzenbewertung in diesem Anwendungsgebiet berücksichtigt werden.	Das Ausmaß dieses Unterschieds wird jedoch im vorliegenden Fall, unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten, als zu gering bewertet, als dass dieses Ergebnis in der Gesamtbewertung die Ableitung eines Zusatznutzens auf Endpunktebene begründen könnte.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Geron Corporation

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. List, A. F., Bennett, J. M., Sekeres, M. A., Skikne, B., Fu, T. et al. Extended survival and reduced risk of AML progression in erythroid-responsive lenalidomide-treated patients with lower-risk del(5q) MDS. *Leukemia* 2014; 28(5): 1033-40.
2. Jouzier, C., Cherait, A., Cony-Makhoul, P., Thepot, S., Cluzeau, T. et al. Red Blood Cell Transfusion Burden in Myelodysplastic Syndromes (MDS) with Ring Sideroblasts (RS): A Retrospective Multicenter Study By the Groupe Francophone Des Myélodysplasies (GFM). *Blood* 2020; 136(Supplement 1): 42-43.
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Luspatercept (Reblozyl®) - Modul 1 B - Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6652/2023_05_11_Modul_1B.pdf, [Aufgerufen am: 18.08.2023]. 2023
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen(IQWiG), Luspatercept (myelodysplastische Syndrome) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6657/2023-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Luspatercept_D-946.pdf, [Aufgerufen am: 18.08.2023]. 2023
5. Buckstein, R., Chodirker, L., Yee, K. W. L., Geddes, M., Leitch, H. A. et al. The burden of red blood cell transfusions in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes and ring sideroblasts: an analysis of the prospective MDS-CAN registry. *Leuk Lymphoma* 2023; 64(3): 651-661.
6. Platzbecker, U., Fenaux, P., Adès, L., Giagounidis, A., Santini, V. et al. Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. *Blood* 2019; 133(10): 1020-1030.
7. Brunner, A. M., Leitch, H. A., van de Loosdrecht, A. A., Bonadies, N. Management of patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Blood Cancer Journal* 2022; 12(12): 166.
8. Jouzier, C., Cherait, A., Cony-Makhoul, P., Hamel, J. F., Veloso, M. et al. Red blood cell transfusion burden in myelodysplastic syndromes (MDS) with ring Sideroblasts (RS): A retrospective multicenter study by the Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). *Transfusion* 2022; 62(5): 961-973.
9. Parisi, S., Finelli, C. Prognostic Factors and Clinical Considerations for Iron Chelation Therapy in Myelodysplastic Syndrome Patients. *J Blood Med* 2021; 12: 1019-1030.
10. Onkopedia Leitlinien, Wolf-Karsten Hofmann, U. P., Katharina Götze, Detlef Haase, Felicitas Thol, Reinhard Stauder, Jakob Passweg, Ulrich Germing. Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome, MDS). URL:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds/@@guideline/html/index.html>, [Aufgerufen am: 21.08.2023]. 2023

11. Brownstein, C. G., Daguene, E., Guyotat, D., Millet, G. Y. Chronic fatigue in myelodysplastic syndromes: Looking beyond anemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2020; 154: 103067.

5.6 Stellungnahme der DGHO

Datum	5. September 2023
Stellungnahme zu	Luspatercept
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese erneute Nutzenbewertung von Luspatercept (Reblozyl®) bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit transfusionsabhängiger Anämie bei Myelodysplastischen Neoplasien (MDS) wird nach Überschreitung der gesetzlich festgelegten Umsatzgrenze für seltene Erkrankungen durchgeführt. Luspatercept ist zugelassen zur Behandlung von Pat. mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund eines MDS mit Ringsideroblasten (MDS-RS), die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, und ein sehr niedriges, niedriges oder intermediäres Risiko zur Transformation in eine Akute Myeloische Leukämie (AML) haben. Im ersten Verfahren war ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgelegt worden. Auch in diesem erneuten Verfahren hat der G-BA keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="163 967 1373 1214"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;</p> <p>Unsere Anmerkungen sind weitgehend identisch mit der Stellungnahme im ersten Verfahren:</p>	Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-					
Subgruppe		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																	
-	bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Standard in der Therapie der transfusionspflichtigen Anämie bei Pat. mit MDS-RS nach Versagen von Erythropoese-stimulierenden Faktoren (ESF) ist die regelmäßige Gabe von Erythrozytenkonzentraten. Dem entspricht die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). Die Ergänzung der ZVT mit einer „obligaten“ Gabe von Eisenchelatoren entspricht nicht der Versorgung, in der Zulassungsstudie wurden Eisenchelatoren bei etwa 50% der Pat. eingesetzt. • Basis der frühen Nutzenbewertung von Luspatercept ist MEDALIST, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Pat. wurden 2:1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert. • Luspatercept führte zu einer signifikanten Senkung der Transfusionslast. • Die Lebensqualität wurde durch Luspatercept nicht verbessert. • Die Nebenwirkungsrate ist unter Luspatercept erhöht. Häufiger unter Luspatercept auftretende Nebenwirkungen sind u. a. Fatigue, Diarrhoe und Übelkeit. <p>Luspatercept führt zu einem Anstieg des Hämoglobingehaltes und zur Reduktion der Transfusionsbedürftigkeit. Der von den behandelnden ÄrztInnen erlebte Gewinn an Lebensqualität wird durch die in der Zulassungsstudie eingesetzten Fragebögen nicht erfasst. Ebenfalls nicht erfasst wird der nachhaltige Einfluss auf die Reduktion der sekundären Hämochromatose sowie die Schonung der wertvollen Ressource der Erythrozytenkonzentrate.</p> <p>Pat. mit MDS-RS (<5% KM-Blasten, ≥15% Ringsideroblasten im KM bzw. ≥5% Ringsideroblasten im KM und Mutation von SF3B1) und einer transfusionsbedürftigen Anämie sollten mit Luspatercept behandelt werden, wenn Sie auf ESF nicht angesprochen haben oder keine hohe Wahrscheinlichkeit des Ansprechens aufweisen.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle, die durch Dysplasien von Blut- und Knochenmarkzellen mit hämatopoietischer Insuffizienz und erhöhtem Risiko der Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie gekennzeichnet sind. Leitbefund ist meist eine Anämie, oft auch Bi- oder Panzytopenie [1].</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die MDS zählen mit einer Inzidenz von ca. 4-5/100.000 Einwohnern pro Jahr zu den häufigsten malignen hämatologischen Erkrankungen [2]. Im Alter über 70 Jahre steigt die Inzidenz auf >30/100.000 an. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 75 Jahren, Frauen sind etwas seltener betroffen als Männer.</p> <p>Die Diagnostik aus dem peripheren Blut und die zyto-histo-morphologische Knochenmarkdiagnostik in Kombination mit der Zytogenetik stellen den aktuellen Goldstandard in der MDS-Diagnostik dar. Risiko-Scores wie der IPSS und der IPSS-R erlauben eine Abschätzung der Prognose der Pat. hinsichtlich ihres Gesamtüberlebens und des Risikos einer Progression in eine akute myeloische Leukämie (AML) [3]. Das meist fortgeschrittene Alter und die häufigen Komorbiditäten der Pat. einerseits sowie die Therapietoxizität und oft unbefriedigenden Ansprechraten der konventionellen Therapieansätze andererseits stellen eine komplexe Herausforderung an das Management von MDS-Pat. dar.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Therapiemöglichkeiten sollten immer auf den Pat. individuell abgestimmt sein mit dem Ziel des Gewinns an Lebensqualität und Lebenszeit. Seit der Zulassungsstudie zu Luspatercept hat sich die Klassifikation geändert. Die traditionell den MDS zugeordneten Typen werden in der aktuellen WHO-Klassifikation in 2 große Gruppen eingeteilt [4]. Neben den reinen MDS wird eine Gruppe von gemischten myelodysplastisch-myeloproliferativen Neoplasien abgegrenzt. Der von der akuten Leukämie diskriminierende Blastenanteil liegt in Blut und Knochenmark bei 20%. Der bis 2022 alleinig anwendbare Prognosescore für die MDS (IPSS-R) umfasst jedoch weiterhin Pat. mit bis zu 30% Blasten [3]. Für eine klare Diagnosestellung und Therapieentscheidung beim MDS ist eine Chromosomenanalyse und ein Screening auf somatische Mutationen unerlässlich, weil nur damit die Prognose des Pat. so gut als möglich bestimmt werden kann.</p> <p>Den Vorschlägen der WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2022 liegt ein neues Prinzip zugrunde, nämlich die Einteilung der MDS in morphologisch definierte und genetisch definierte Typen [4]. Zudem wurden drei neue MDS-Typen erstmals als eigenständige Entitäten definiert. Andere Typen wurden unverändert aus den alten WHO-Klassifikationen übernommen. Periphere Zellzahlen haben nun weniger Gewicht in der Klassifikation.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ein Algorithmus für die Therapie von Pat. mit MDS und sehr niedrigem, niedrigem und intermediärem Risiko ist in Abbildung 1 dargestellt [1].</p> <p>Abbildung 1: Therapie bei Myelodysplastischem Syndrom (Niedrigrisiko)</p> <p>Therapie bei Myelodysplastischen Neoplasien (Niedrigrisiko)</p> <p><i>Legende:</i> █ palliativ, █ kurativ. MDS-RS: MDS mit Ringsideroblasten; SF3B1+ (positiv): Mutation im SF3B1-Gen, SF3B1- (negativ): keine Mutation im SF3B1-Gen (Wildtyp); sEPO: Erythropoetinspiegel im Serum; ATG: Antithymozytenglobulin, CsA: Cyclosporin. ESF: Erythropoese stimulierende Faktoren</p> <p>Ein Pathomechanismus in Knochenmarkszellen beim MDS ist die gesteigerte Aktivierung des SMAD2-SMAD3-Signalübertragungswegs. Luspatercept ist ein rekombinates Fusionsprotein, das selektiv an Liganden der</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>Transforming Growth Factor beta - (TGF beta)-Superfamilie bindet und dadurch SMAD2-SMAD3-Signalübertragungswegs hemmt. Diese Hemmung fördert die Differenzierung erythroider Vorläuferzellen und steigert den Hämoglobingehalt im peripheren Blut. Damit bietet Luspatercept eine neue Option zur Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie. Luspatercept besteht aus der modifizierten extrazellulären Domäne des humanen Aktivinrezeptors Typ IIB, gekoppelt an die humane IgG1 Fc Domäne.</p> <p>Daten randomisierter Studien zu Luspatercept sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 4: Luspatercept bei Niedrigrisiko-MDS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Erstautor / Jahr</th> <th rowspan="2">Patienten- gruppe</th> <th rowspan="2">Kontrolle</th> <th rowspan="2">Neue Therapie</th> <th rowspan="2">N¹</th> <th colspan="2">Transfusionsfreiheit²</th> <th rowspan="2">ÜL³ (HR⁴)</th> </tr> <tr> <th>24 Wochen</th> <th>Studienende</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fenaux, 2020 [5], Dossier</td> <td>MDS Niedrigrisiko transfusions- abhängig</td> <td>Placebo</td> <td>Luspatercept</td> <td>229</td> <td>1,3 vs 13,1 10,19⁶ p = 0,024</td> <td>2,6 vs 20,3 7,30⁶ p = 0,004</td> <td>n.e. vs 200⁷ n. s.⁹</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N – Anzahl Pat.; ² Transfusionsfreiheit – Rate transfusionsunabhängiger Pat. ≥24 Wochen, in %; ³ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Wochen; ⁴ HR – Hazard Ratio; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Odds Ratio für Neue Therapie; ⁷n. e. – Median nicht erreicht; ⁸n. s. – nicht signifikant;</p> <p>Auf der Basis dieser Daten wurde Luspatercept von der FDA im April 2020, von der EMA im Juni 2020 zugelassen.</p>						Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Transfusionsfreiheit ²		ÜL ³ (HR ⁴)	24 Wochen	Studienende	Fenaux, 2020 [5], Dossier	MDS Niedrigrisiko transfusions- abhängig	Placebo	Luspatercept	229	1,3 vs 13,1 10,19 ⁶ p = 0,024	2,6 vs 20,3 7,30 ⁶ p = 0,004	n.e. vs 200 ⁷ n. s. ⁹	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Luspatercept nach § 35a SGB V.</p>	
Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Transfusionsfreiheit ²						ÜL ³ (HR ⁴)														
					24 Wochen	Studienende																			
Fenaux, 2020 [5], Dossier	MDS Niedrigrisiko transfusions- abhängig	Placebo	Luspatercept	229	1,3 vs 13,1 10,19 ⁶ p = 0,024	2,6 vs 20,3 7,30 ⁶ p = 0,004	n.e. vs 200 ⁷ n. s. ⁹																		

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Luspatercept</p> <p>4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie festgelegt.</p>	
	<p>4.2. Studien</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist MEDALIST, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Studie begann im Februar 2016. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. In die Studie wurden 229 Niedrigrisiko-MDS-Pat. mit transfusionspflichtiger Anämie aufgenommen. Pat. hatten bereits Erythropoese stimulierenden Faktoren (ESF) erhalten (95,2% der Pat.) oder waren dafür nicht geeignet (4,8% der Pat.). Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Luspatercept-Arms. Die Risikogruppen nach dem IPPS-R Score teilen sich folgendermaßen auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sehr niedrig 24 Pat. (10,5%) - niedrig 166 Pat. (72,5%) - intermediär 38 Pat. (16,6%) - hoch 1 Pat. (0,4%) <p>A.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienende war im November 2020. Die Daten dieser Phase-III-Studie wurden als Primärpublikation in einem Peer-Review-Journal veröffentlicht, ergänzt durch längere Follow-Up- und Post-Hoc-Analysen [5-9].</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in Studien bei Pat. mit MDS. Luspatercept führt in den bisherigen Auswertungen nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit, allerdings war die Rate von Ereignissen beim letzten Datenschnitt mit 30,1% relativ niedrig.</p>	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zur Zensurierung der Patientin oder des Patienten.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Transfusionsfreiheit</p> <p>Die Transfusionsfreiheit war primärer Endpunkt von MEDALIST. Dieser Endpunkt lag über den ganzen Studienverlauf im Luspatercept-Arm signifikant höher als im Placebo-Arm. Über 16 Wochen lag der Unterschied bei 8 vs 31%.</p>	<p>Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet ein vorrangiges Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von Anämie-bedingten Symptomen bei gleichzeitiger Freiheit von EK-Transfusionen erreicht wird.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Hinsichtlich der Auswertungen zu den verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsvermeidung wäre grundsätzlich die Transfusionsvermeidung über den gesamten Studienzeitraum vorzuziehen. Aufgrund der relevanten Anzahl an Behandlungsabbrüchen nach Ende der primären Behandlungsphase (Woche 24) wird jedoch eine Transfusionsvermeidung von 24 Wochen als maßgeblicher Zeitraum herangezogen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsvermeidung ≥ 24 Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p> <p>Bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen liegt zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC vor. Eine Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen wurde im Interventionsarm bei 20</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Personen (13,1 %) und im Kontrollarm bei einer Person (1,3 %) beobachtet.</p> <p>Dieser Vorteil spiegelt sich jedoch nicht in weiteren Endpunkten wider, die prinzipiell mit einer Transfusionsvermeidung assoziiert sein können. Insbesondere zeigt sich ein nachteiliger Effekt für die Subskala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30.</p> <p>Insgesamt lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse zur Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept + BSC feststellen.</p> <p>Das Ausmaß dieses Unterschieds wird jedoch im vorliegenden Fall, unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten, als zu gering bewertet, als dass dieses Ergebnis in der Gesamtbewertung die Ableitung eines</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zusatznutzens auf Endpunktebene begründen könnte.
	<p>4. 3. 2. 2. Transfusionslast</p> <p>Im Luspatercept-Arm sank die mittlere Zahl von Erythrozytenkonzentraten (EK) über den initialen Studienzeitraum von 24 Wochen um 4,87 EK, während sie im Placebo-Arm mit einem Mittelwert von 1,00 EK leicht anstieg.</p>	
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Raten unerwünschter Ereignisse aller Schweregrade aus der Primärpublikation sind in Tabelle 3 dargestellt [5].</p>	

Table 3. Adverse Events Occurring in at Least 10% of Patients.*

Event	Luspatercept (N = 153)		Placebo (N = 7)	
	Any Grade	Grade 3	Any Grade	G
<i>number of patients with event (percent)</i>				
General disorder or administration-site condition				
Fatigue	41 (27)	7 (5)	10 (13)	
Asthenia	31 (20)	4 (3)	9 (12)	
Peripheral edema	25 (16)	0	13 (17)	
Gastrointestinal disorder				
Diarrhea	34 (22)	0	7 (9)	
Nausea†	31 (20)	1 (1)	6 (8)	
Constipation	17 (11)	0	7 (9)	
Nervous system disorder				
Dizziness	30 (20)	0	4 (5)	
Headache	24 (16)	1 (1)	5 (7)	
Musculoskeletal or connective-tissue disorder				
Back pain†	29 (19)	3 (2)	5 (7)	
Arthralgia	8 (5)	1 (1)	9 (12)	
Respiratory, thoracic, or mediastinal disorder				
Dyspnea†	23 (15)	1 (1)	5 (7)	
Cough	27 (18)	0	10 (13)	
Infection or infestation				
Bronchitis†	17 (11)	1 (1)	1 (1)	
Urinary tract infection†	17 (11)	2 (1)	4 (5)	
Injury, poisoning, or procedural complication: fall	15 (10)	7 (5)	9 (12)	

* Adverse events during the trial were not adjusted for treatment exposure.

† At least one serious adverse event occurred: nausea (in one patient receiving luspatercept), back pain (in three receiving luspatercept), dyspnea (in one receiving luspatercept), bronchitis (in one receiving luspatercept), and urinary infection (in one receiving placebo).

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nebenwirkungen aller Schweregrade, die im Luspatercept- häufiger als im Placebo-Arm auftraten, waren Fatigue (27%), Diarrhoe (22%), Asthenie (20%), Übelkeit (20%), Schwindel (20%) und Rückenschmerzen (19%). Die Rate von Therapieabbrüchen liegt in beiden Studienarmen bei jeweils 8%.</p>	<p>Bei den Nebenwirkungen lässt sich für Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC in der Gesamtschau weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des G-BA ist detailliert. Die Senkung der Transfusionslast wird mittels der eigenen Methodik nicht hoch bewertet.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Luspatercept wird nicht regelhaft in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt.</p>	
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Unsere Einschätzung hat sich seit dem ersten Verfahren nicht geändert.</p> <p>Bei Pat. mit myelodysplastischen Syndromen besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Im Vordergrund bei Pat. mit MDS-RS und transfusionspflichtiger Anämie stehen die Symptome der Blutarmut mit Einschränkung der Lebensqualität, die Belastungen durch die regelmäßig erforderlichen Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten und die Eisenüberladung im Vordergrund. Letztere macht bei vielen dieser Pat. eine Behandlung mit Eisenchelatoren erforderlich. Die Rate der gleichzeitigen mit Eisenchelatoren behandelten Pat. lag in MEDALIST bei etwa 50%.</p> <p>Der klinische Effekt von Luspatercept bei dieser heterogenen Gruppe von Pat. mit „Niedrigrisiko-“ MDS ist eindeutig. Bei etwa einem Drittel der Pat. wird Transfusionsunabhängigkeit erreicht, der Effekt ist statistisch signifikant gegenüber Placebo. Pat. mit einem guten Ansprechen und einer Transfusionsunabhängigkeit über >8 Wochen haben eine längere Lebenserwartung [9]. Die Lebensqualität der Pat. wurde durch die Reduktion der Transfusionsfrequenz nicht messbar verbessert. Hier ist allerdings die Sensitivität der eingesetzten Messinstrumente zu diskutieren.</p>	<p>Für die der Bewertung zugrunde gelegten Ergebnisse zur Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen lässt sich hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ein Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept + BSC feststellen. Dieser Vorteil spiegelt sich jedoch nicht in weiteren Endpunkten wider, die prinzipiell mit einer</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Post-Hoc-Analysen wurden weitere positive Effekte von Luspatercept beobachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anstieg der Zahl von neutrophilen Granulozyten und von Thrombozyten [6] - Erreichen einer Transfusionsunabhängigkeit im weiteren Therapieverlauf bei Pat. mit initial niedrigem Transfusionsbedarf [7]. - Ein Überlebensvorteil für Patienten, die eine Transfusionsfreiheit erreichten [9]. <p>Zusammenfassend führt Luspatercept bei Pat. mit MDS-RS und transfusionsabhängiger Anämie nach Versagen einer ESF-Therapie zu einer signifikanten Reduktion des Transfusionsbedarf mit Erythrozytenkonzentraten über einen individuell variablen Zeitraum.</p>	<p>Transfusionsvermeidung assoziiert sein können. Insbesondere zeigt sich ein nachteiliger Effekt auf die körperliche Funktion. Das Ausmaß dieses Unterschieds wird im vorliegenden Fall, unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten, jedoch als zu gering bewertet, als dass dieses Ergebnis in der Gesamtbewertung die Ableitung eines Zusatznutzens auf Endpunktebene begründen könnte.</p> <p>In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten ist ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Hofmann WK et al.: Myelodysplastische Syndrome. ONKOPEDIA Gemeinsame Leitlinien von DGHO, OeGHO und SGH+SSH, Oktober 2020.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds/@@guideline/html/index.html>
2. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C et al.: Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res* 35:1591-1596, 2011. DOI: 10.1016/j.leukres.2012.04.006
3. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al.: Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 120:2454-2465, 2012. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP et al.: International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 140:1200-1228, 2022. DOI: [10.1182/blood.2022015850](https://doi.org/10.1182/blood.2022015850)
5. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ et al.: Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 382:140-151, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1908892
6. Garcia-Manero G, Mufti GJ, Fenaux P et al.: Neutrophil and platelet increases with luspatercept in lower-risk MDS: secondary endpoints from the MEDALIST trial. *Blood* 139:624-629, 2022. DOI: [10.1182/blood.2021012589](https://doi.org/10.1182/blood.2021012589)
7. Germing U, Fenaux P, Platzbecker U et al.: Improved benefit of continuing luspatercept therapy: sub-analysis of patients with lower-risk MDS in the MEDALIST study. *Ann Hematol* 102:311-321, 2023. DOI: [10.1007/s00277-022-05071-8](https://doi.org/10.1007/s00277-022-05071-8)
8. Zeidan AM, Platzbecker U, Garcia-Manero G et al.: Longer-term benefit of luspatercept in transfusion-dependent lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Blood* 140:2170-2174, 2022. DOI: [10.1182/blood.2022016171](https://doi.org/10.1182/blood.2022016171)
9. Platzbecker U, Santini V, Komrokji RS et al.: Long-term utilization and benefit of luspatercept in transfusion-dependent, erythropoiesis-stimulating agent-refractory or -intolerant patients with lower risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Leukemia*, in press
10. Platzbecker U, Della Porta G, Santini V et al.: Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 402:373-385, 2023. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)00874-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00874-7)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Luspatercept (D-946)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 25. September 2023

von 10:45 Uhr bis 11:27 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Berger

Frau Land

Frau Bazarganipour

Herr Ellis

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Platzbecker

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr PD Dr. Held

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Frau Dr. Stückemann

Herr Dr. Kiencke

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Geron Corporation:**

Frau Dr. Lammert

Frau Dr. Kiehlmeier

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:45 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir sind jetzt bei einer Neubewertung nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Grenze für den Wirkstoff Luspatercept in der Indikation transfusionsabhängige Anämie aufgrund von MDS. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. August 2023, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, als weitere Unternehmen Novo Nordisk Pharma und Geron Corporation und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Frau Dr. Berger, Frau Land, Frau Bazarganipour und Herr Ellis, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Platzbecker, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Ludwig und Herr PD Dr. Held, für Novo Nordisk Pharma Frau Dr. Stückemann – Fragezeichen – und Herr Dr. Kiencke – Fragezeichen –, für Geron Corporation Frau Dr. Lammert und Frau Dr. Kiehlmeier und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das? – Frau Land, bitte schön.

Frau Land (Bristol-Myers Squibb): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium! Sehr geehrte Anwesende! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit, auf die aus unserer Sicht wichtigen Aspekte einzugehen. Wir sind heute hier, um mit Ihnen über zwei Nutzenbewertungen von Luspatercept zu sprechen. In dieser ersten Anhörung geht es um MDS, also myelodysplastische Syndrome bzw. inzwischen, um dem neoplastischen Charakter der Erkrankung gerecht zu werden, myelodysplastische Neoplasien. Später werden wir noch über die transfusionsabhängige Beta-Thalassämie sprechen. Bevor wir beginnen, möchte ich meine Kolleginnen und meinen Kollegen vorstellen, die mich heute begleiten. Frau Bazarganipour ist für die Fragestellungen rund um das Dossier und zur Versorgung verantwortlich. Herr Ellis wird Fragen zur Statistik und zur Methodik beantworten. Frau Dr. Berger steht für Fragen zu medizinischen Aspekten zur Verfügung. Ich bin Lena Land, ich leite bei Bristol-Myers Squibb interimistisch den Bereich Market Access Hämatologie.

Einleitend möchte ich kurz etwas zur Erkrankung der MDS sagen. Es handelt sich um erworbene, klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzellen, die erst spät im Leben auftreten. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren, und die Betroffenen weisen daher bereits häufig diverse Komorbiditäten auf. Aufgrund des Mangels an Hämoglobin (Hb) und funktionsfähigen Blutzellen leiden die Patientinnen und Patienten unter einer zunehmend fortschreitenden Anämie, dem Kernmerkmal der Erkrankung, sodass sie sich dauerhaft müde und wenig belastbar fühlen.

Vor der Zulassung von Luspatercept kam für die meisten Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich die supportive, dauerhafte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten, gegebenenfalls in Kombination mit Eisenchelatoren infrage. Die Transfusionstherapie leistet jedoch keine anhaltende stabile Korrektur des Hb-Werts und geht zudem mit erheblichen psychosozialen und zeitlichen Belastungen sowie schwerwiegenden potenziellen Folgekomplikationen und Risiken einher, wodurch sie selbst stark zur Krankheitslast der Patientinnen und Patienten beiträgt.

Eines der wichtigsten Therapieziele in diesem Anwendungsgebiet ist deshalb die Reduktion der Transfusionslast bis hin zu einer vollständigen Transfusionsfreiheit. Luspatercept ist die erste und bisher einzige zugelassene aktive medikamentöse Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet und dementsprechend in aktuellen medizinischen Leitlinien sowie in der Versorgungsrealität fest verankert. Luspatercept wurde als Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen. Es handelt sich bei MDS um eine seltene und schwere Erkrankung. Trotzdem liegt mit der Studie MEDALIST, einer randomisierten klinischen Studie, aussagekräftige Evidenz vor, die widerspiegelt, dass Luspatercept die therapeutische Situation der Patientinnen und Patienten bedeutend verbessert.

Es erreichten zehnmal mehr Patientinnen und Patienten eine Transfusionsfreiheit über mindestens 24 Wochen, ein Zeitraum, der sowohl vom G-BA als auch vom IQWiG als patientenrelevant erachtet wird, um von einer langfristigen Transfusionsfreiheit zu sprechen. Das bedeutet konkret, dass über den gesamten primären Behandlungszeitraum keine einzige Transfusion benötigt wurde. Dieser signifikante Vorteil zugunsten von Luspatercept ging mit einer anhaltend stabilen Erhöhung der Hb-Werte einher; ein deutliches Zeichen für die aktive Kontrolle bzw. Minderung der Anämie. Wir sehen außerdem in den längerfristigen Daten der Studie, dass es sich um einen langfristigen Effekt handelt. So erreichten die Patientinnen und Patienten bei Weiterbehandlung mit Luspatercept sogar transfusionsfreie Zeiträume von mindestens 48 Wochen. Zudem sprachen Patientinnen und Patienten mehrfach auf die Behandlung an. Selbst wenn einzelne Transfusionen gegeben wurden, folgten daraufhin wieder sehr lange transfusionsfreie Zeiten.

Auf der Basis dieser Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsfreiheit sehen wir in Übereinstimmung mit dem IQWiG einen Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zVT. Anders als das IQWiG sehen wir das Ausmaß dieses Zusatznutzens jedoch als beträchtlich an. Die langfristige Vermeidung von Transfusionen, eines der wichtigsten Therapieziele im Anwendungsgebiet, wird unter Luspatercept klar erreicht. Gleichzeitig konnte die Lebensqualität während der Studie stabil aufrechterhalten werden. Es zeigte sich lediglich ein isolierter Nachteil in der Domäne körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30, der jedoch mit Unsicherheiten behaftet bzw. aus unserer Sicht klinisch erklärbar und reversibel ist.

In allen anderen Domänen haben wir keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Wir sehen trotz der aktiven Therapie keine Nachteile in den Hauptkategorien der unerwünschten Ereignisse. Vor diesem Hintergrund sehen wir keine Ergebnisse, die den beträchtlichen Zusatznutzen von Luspatercept infrage stellen. Wir sind überzeugt, dass die Therapie mit Luspatercept den Patientinnen und Patienten mit MDS eine bisher nicht erreichte, spürbare Linderung ihrer Erkrankung ermöglicht. Aus unserer Sicht liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet MDS vor. – Herzlichen Dank. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Land. Ich will direkt bei dem anknüpfen, was Sie zuletzt angesprochen haben, und eine Frage an die DGHO richten. Wir sehen, und das haben Sie gerade gesagt, in der MEDALIST-Studie erstaunlicherweise keine relevanten Unterschiede in der patientenberichteten Symptomatik. Wir haben in der Lebensqualität teilweise relevante Nachteile gesehen. Deshalb hat das IQWiG dem Vorteil bei der Vermeidung von Transfusionen diese Nachteile oder Effekte gegenübergestellt. Die DGHO schreibt in ihrer Stellungnahme, dass von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten jedoch durchaus ein positiver Effekt von Luspatercept auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten mit MDS wahrgenommen wird. Sie deuten an, dass die in der Studie eingesetzten Messinstrumente eventuell nicht sensitiv genug gewesen seien. Vielleicht können Sie hierzu einmal näher ausführen, auch da die wichtige Frage im Raum steht, warum sich der aus meiner Sicht essenzielle Effekt auf die Vermeidung von Transfusionen nicht in entsprechenden Ergebnissen zur Symptomatik und Lebensqualität wiederfindet. Das ist, sage ich einmal, kontraintuitiv – vielleicht die DGHO dazu. Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann anfangen, Herr Platzbecker ist offensichtlich noch nicht da. – Der Hintergrund ist ein wenig anders als eben dargestellt. Wir fangen nicht grundsätzlich bei jedem MDS-Patienten mit niedrigem Risiko, niedrigem Blastenanteil mit einer Luspatercept-Therapie an, sondern es geht darum, dass es einen relativ differenzierten Algorithmus gibt, wer das wirklich braucht. Konkret: Erster Standard wäre, Erythropoetin zu geben. Es gibt den sogenannten Nordic-Score, der das in fünf Teile einteilt. Gibt es Patienten, die gegen Erythropoese-stimulierende Faktoren (ESF) refraktär sind, dann gibt es die Option zu transfundieren. Aber erst einmal wäre die Option, die Erythropoese-stimulierenden Faktoren zu geben. Wenn das nicht geht, dann besteht diese Indikation – das ist eine Gruppe von Patienten –, Luspatercept einzusetzen.

Ganz wichtig ist: Wir behandeln zwar nach dem gemessenen Hb, aber wenn man die Patienten mit ihren sehr chronischen Verläufen sieht, dann wissen die sehr klar, wann Konzentrate erforderlich sind. Der Patient weiß am allerbesten, wie der Hb-Spiegel ist. In der Regel weiß er das vorher. Wir messen sogar nach, wenn der Patient einen anderen Hb-Spiegel fühlt, als den, den wir gemessen haben. Konkret geht es hier um die Frage, dass wir nicht warten, bis die Patienten nicht mehr die Treppe hochkommen. Wir warten nicht, bis sie nicht mehr nach draußen gehen oder die jüngeren Patienten keinen Sport mehr machen können, sondern wir substituieren dann, wenn ein bestimmter Hb-Spiegel erkannt ist, über die lange Zeit, oft über Jahre, dass das für den Patienten relevant ist.

Insofern sind wir nicht völlig überrascht, dass das Erleben der Anämie nicht verbessert wird, weil wir nicht darauf warten, bis sie einen Hb (in Gramm pro Deziliter) von 6 oder tiefer haben und hochsymptomatisch wären. Uns ist völlig bewusst, selbstverständlich allen, die diese Präparate geben, dass es mit Nebenwirkungen assoziiert ist. Deshalb wird nur eine Gruppe von Patienten behandelt, die wirklich davon abhängig ist.

Ein Punkt, der uns in diesen Instrumenten der Lebensqualität fehlt, ist: Die Patienten müssten unter Luspatercept nicht regelmäßig zur Erythrozyten-Konzentratgabe kommen. In den Ambulanzen heißt das, dass sie nicht aus der Arbeit ausgesetzt werden, am Tag vorher extra für die Blutbestimmung, für die Kreuzblutbestimmung und für die Transfusion kommen müssen. Diese Parameter der Lebensqualität werden nicht erfasst. Das haben wir so vorsichtig angedeutet, indem wir sagen: Das hätte man, glaube ich, optimieren können, wissend, worum es in solchen Studien geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Das macht es klar. – Herr Professor Ludwig, AkdÄ.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde gerne bei dem anschließen, was Herr Wörmann gesagt hat, was ich voll unterstütze. Ich fand es etwas merkwürdig, muss ich sagen, von einer erheblichen psychosozialen Beeinträchtigung infolge von Erythrozyten-Transfusionen zu sprechen, da wir sie zum einen nur dann geben, wenn es wirklich klinisch notwendig ist und zum zweiten: Nach mehr als 40 Jahren Behandlung von MDS-Patienten habe ich diese erhebliche psychosoziale Beeinträchtigung nicht gesehen. Wir haben in unserer Stellungnahme ziemlich deutlich gemacht, wo wir die Schwachpunkte der klinischen Daten sehen. Das ist zum einen die Studiendauer, das ist die Übertragbarkeit auf die Zielpopulation und letztlich die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, nämlich der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, genauso wie die Umsetzung der Chelattherapie. Alles das sind Schwachpunkte der Studie, die aus unserer Sicht erhebliche Auswirkungen auf das Ergebnis haben, sodass sich die AkdÄ, wenn auch aus anderem Grund, dem Votum des IQWiG anschließt, dass wir diesen Zusatznutzen anhand dieser Daten nicht erkennen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Ich schaue in die Runde. Herr Professor Platzbecker.

Herr Prof. Dr. Platzbecker (DGHO): Ich grüße Sie! Entschuldigen Sie, dass Sie mich nicht sehen. Ich versuche, parallel auf einem anderen Computer noch mit Bild zu erscheinen, aber ich

wollte die Möglichkeit nutzen, auch ohne Bild zu sprechen, offenbar gibt es bei meinem Computer Probleme. – Prinzipiell würde ich mich selbstverständlich Herrn Wörmann anschließen. Das gemeinsam von der DGHO verfasste Dokument, denke ich, zeigt unsere Sicht der Dinge. Ich möchte aber noch auf zwei methodische Themen der Studie hinweisen, die vielleicht den von uns Klinikern erwarteten, weil klinisch erlebten, Effekt der Verbesserung der Lebensqualität nicht gesehen haben.

Das Erste ist dieser Cap des Hämoglobins, worunter das Medikament pausiert werden musste. Das heißt, wenn der Hb über 11,5 bis 12 Gramm pro Deziliter gegangen ist, musste das Medikament pausiert werden, bis es wieder zu einem Abfall unter diese Schwelle gelangt ist. Das war von der FDA gefordert – in Analogie zu den Erythropoetin-Studien, in denen erhöhte thromboembolische Komplikation gesehen worden sind, für die es beim MDS zwar keine Beweise gibt, aber man ist da sehr auf Sicherheit gefahren und hat die Studie entsprechend methodisch so begrenzt. Das heißt, wir wissen von Studien, wo Hämoglobin-Kinetiken und Lebensqualität angeschaut worden sind, dass erst bei einem Hämoglobin über 11, über 12 eigentlich die Verbesserung der Lebensqualität zum Tragen kommt. Das heißt, das ist eine methodische Schwäche der Studie, für die aber die Firma BMS nichts kann, weil das von der FDA so gefordert worden ist.

Das Zweite ist die Erfassung der Lebensqualität. So, wie sie in der Studie stattgefunden hat, hat sie vor allem dann stattgefunden, wenn der Patient wieder an das Zentrum gekommen ist. Wir wissen alle, das sind ältere Patienten, die zum Teil mit Taxi, zum Teil auch mit anderen Verwandten an das Zentrum kommen. Das ist ein großer Aufwand. Häufig sind auch Transfusionen notwendig. Das heißt, häufig ist die Lebensqualität mit dem Zeitpunkt etwas schlechter bewertet worden, als sie vielleicht durch die Transfusionsunabhängigkeit zu Hause gewesen ist. Das sind die beiden Punkte, auf die ich hinweisen möchte und die die klinische Erfahrung bestätigen, dass wir sehr wohl gerade durch die Transfusionsunabhängigkeit im klinischen Alltag bei den Patienten die Lebensqualität verbessert sehen.

Natürlich ist es absolut korrekt, dass dies durch eine Studie bewiesen und durch Daten hinterlegt werden muss. Das kann die Studie aktuell nicht. Aber ich will noch auf eine andere Studie hinweisen, die gerade publiziert worden ist. Die COMMANDS-Studie, die head-to-head EPO mit Luspatercept bei transfusionsabhängigen EPO-naiven Patienten untersucht hat. Hier ist eine Verbesserung der Lebensqualität gesehen worden. Das hat dazu geführt, dass die FDA die Substanz sogar in der Firstline für alle MDS-Stadien im Low-Risk-Segment zugelassen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Platzbecker, für diese Ergänzung. – Gibt es Fragen? Patientenvertretung? Bänke? – Frau Pitura, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Pitura: Guten Morgen! Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie betrifft die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. die Langzeitdaten dazu. Es zeigte sich wie angesprochen bei dem Endpunkt Transfusionsvermeidung bis Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil. Das sind die gleichen Daten, die schon in der Nutzenbewertung als Orphan Drug herangezogen wurden. Das waren hier bei 20 Patienten im Interventionsarm, 13,1 Prozent, gegenüber einem Patienten im Kontrollarm, zeigte sich die Transfusionsfreiheit von über 24 Wochen. Es lagen aber keine Daten über den gesamten Studienzeitraum vor. Das IQWiG hat hierzu im Gesamtfazit darauf basierend keinen Zusatznutzen abgeleitet, weil sich dieser Effekt bei der Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht widerspiegelt hat, wie man das annehmen könnte.

Ich wollte daher fragen, welche Aussagen sich bei Betrachtung der Langzeitdaten aus der RCT treffen lassen. Sie haben in Ihrer Stellungnahme Daten aus der Versorgungspraxis, also eine Registerauswertung zur Lebensqualität nachgereicht. Dabei handelt es sich aber nicht um kontrollierte Daten. Deshalb wollte ich fragen, wie Sie das bei Betrachtung der Langzeitdaten interpretieren. Sie haben in Ihrer Stellungnahme argumentiert, dass es sich bei der

Verschlechterung, die man in der Lebensqualität gesehen hat, um ein Einzelereignis, um eine punktuelle Verschlechterung handelt, die man mit dem plötzlichen Hb-Wertabfall erklären kann, den die Patienten nicht gewohnt sind. Das wurde schon in der Anhörung 2020 diskutiert, also der Booster-Effekt, der mit den Transfusionen einhergeht. Die Patienten müssen sich erst an den Wegfall dieses Hochgefühls im Zusammenhang mit den Transfusionen gewöhnen. So wurde das erläutert. So wird das jetzt auch in Ihrer Stellungnahme beschrieben. Vielleicht können Sie darauf eingehen, wie Sie das bei Betrachtung der Langzeitdaten aus der RCT interpretieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. Wer macht das für den pU? – Herr Ellis.

Herr Ellis (Bristol-Myers Squibb): In der Studie MEDALIST umfasst die primäre Behandlungsphase die 24 Wochen. Die haben wir in erster Linie dargestellt und konnten die Transfusionsfreiheit über 24 Wochen zeigen. Die ist unter Luspatercept häufiger aufgetreten, und die Patienten brauchten weniger Transfusionen. Wir haben für diesen Zeitraum auch die Lebensqualität dargestellt und im Dossier über diesen Zeitraum hinaus Daten gezeigt. Bei den Patienten, die nach Woche 24 weiterbehandelt wurden, ist es so, dass wir Daten haben. Wir sehen vor allem, dass die weiterhin von der Vermeidung der Transfusionen profitieren können, dass die lange transfusionsfreie Phasen haben. 20 Prozent der Patienten haben sogar über eine Phase von 48 Wochen überhaupt keine Transfusionen benötigt, also ein ganzes Jahr lang keine Transfusion.

Allerdings ist es bei der Lebensqualität so, dass die Rücklaufquoten ab diesem Zeitpunkt absinken. Es ist klar, dass ab Woche 24 nach der primären Behandlungsphase nur Patienten weiterbehandelt wurden, die profitiert haben. Insofern haben wir in den Line-Plots zum Beispiel dargestellt, wie sich die Lebensqualität weiterentwickelt. Man sieht, dass die Patientenzahlen heruntergehen. Ansonsten sieht man da, glaube ich, keine weiteren Unterschiede, die sich zwischen den Armen ergeben.

Grundsätzlich möchte ich sagen, dass wir keine Unterschiede in den patientenberichteten Endpunkten sehen. Ich glaube, es ist wichtig, im Hinblick auf die Erfassung der Lebensqualität mittels EORTC zu verstehen, dass wir hier eine besondere Therapiesituation haben, die sich von anderen onkologischen Erkrankungen klar dadurch unterscheidet, dass die Patienten hier immer wieder zu individuell unterschiedlichen Zeitpunkten Transfusionen erhalten können. Das beeinflusst, wie es ihnen geht. Das kann einmal so und einmal so sein. Das hat einen empfindlichen Einfluss. Das ist eine besondere Situation, die wir so bei anderen Erkrankungen nicht haben.

Insgesamt sehen wir aber keine belastbaren Unterschiede, wenn wir die Ergebnisse anschauen. Vor dem Hintergrund sehen wir, dass der Vorteil, den wir in der Transfusionsfreiheit sehen, dass wir auf der Basis ohne Einschränkung einen Zusatznutzen ableiten können. Wir sehen nicht, dass ein Vorteil in einem Endpunkt dadurch infrage gestellt wird, dass er sich in einem anderen Endpunkt nicht spiegelt. Die Transfusionsfreiheit stellt hier den wichtigsten Endpunkt dar. Das ist das primäre Therapieziel bei diesen Patienten. Wir sehen hier klare Vorteile. Auf der Basis können wir auf dem Endpunkt für sich genommen einen Zusatznutzen ableiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Ellis. – Frau Pitura, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Ich möchte den Punkt der Eisenchelation ansprechen. Das haben sowohl DGHO als auch AkdÄ diskutiert. Knapp 50 Prozent haben es in der Studie bekommen. Die DGHO schreibt, das ist nicht obligat. Aber wie realistisch oder wie sehr entsprechen diese knapp 50 Prozent der deutschen Versorgungsrealität?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Platzbecker, Herr Wörmann? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dazu gibt es zwei Aspekte. Der eine Punkt ist der, den Frau Holtkamp fragte, der andere vielleicht später über die Kombinationstherapie. Mein Eindruck ist, dass die Rate von Chelatbildner-Patienten bei diesen Patienten höher ist. Überdies sind die ... (akustisch unverständlich) nicht durchgezählt, dann ist der größere Teil der Patienten inzwischen Chelattherapie-pflichtig. Hintergrund ist, dass wir gelernt haben, dass es bei der größeren Zahl von Patienten sinnvoll ist, frühzeitig mit der Therapie zu beginnen und nicht zu warten, bis ein relativ hoher Eisenspiegel da ist. Wir sehen insbesondere bei den Patienten, die sehr chronisch transfundiert werden, dass es doch eine Organbelastung gibt, zum Beispiel Myokardbelastung, teils hohe endokrine Belastung. Deshalb würden wir eher frühzeitig behandeln. Das betrifft diese Anhörung, aber auch die nächste bei den Thalassämien.

Das Register verantwortet Herr Platzbecker. Deshalb dürfen Sie das nicht alleine auf mich abwälzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Platzbecker.

Herr Prof. Dr. Platzbecker (DGHO): Ich sehe das genauso wie Herr Wörmann, dass die Zahl in der Realität etwas höher ist. Wir müssen trotzdem zur Kenntnis nehmen, dass es eine weltweite Studie war und nicht nur repräsentativ für Deutschland gewesen ist. Einige Patienten hatten vielleicht Kontraindikationen für die Eisenchelation, was Niereninsuffizienz oder andere Toxizitäten angeht. Aber ich würde sagen, dass die Zahl in Deutschland, wie es Herr Wörmann gesagt hat, etwas höher liegt.

Wir müssen aber auch festhalten, dass die Zulassungsbasis für die Eisenchelation Studien waren, die weder Effekte auf Lebensqualität noch anderes gezeigt haben, sondern eigentlich nur eine numerische Senkung der Eisenüberladung gemessen über Ferritinwerte. Deshalb gibt es innerhalb der Ärzteschaft zum Teil Bedenken, diese Substanzen aufgrund ihrer möglichen Toxizitäten bei Niedrigrisiko-MDS-Patienten einzusetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Platzbecker. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet? Nachfrage? Weitere Frage?

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Nachfrage. Sie haben von „etwas höher“ gesprochen. Das kann ich nicht so richtig fassen. Der größere Anteil kann auch 51 Prozent sein. In welchem Bereich bewegt sich das?

Herr Prof. Dr. Platzbecker (DGHO): Zwei Drittel der Patienten etwa bekommen Eisenchelation.

Frau Dr. Holtkamp: Okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Wörmann, Sie heben den Daumen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich hätte exakt dieselbe Zahl genannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Frau Holtkamp, Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Gibt es weitere Fragen? – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Preukschat: Vielen Dank. Ich möchte dazu kurz Stellung nehmen. Ich habe den Eindruck, dass mehrfach die Daten, die wir sehen, die Ergebnisse bei den EORTC-Skalen, bei den PROs – ich sage einmal –, kleingeredet werden. Wir können nichts Anderes tun, als uns an die Daten zu halten, an das, was wir sehen. Wir haben hier eine randomisierte, kontrollierte Studie. Wir haben Auswertungen zu Woche 25. Wir schauen uns an, wie viel Prozent der Patienten sich zu diesem Zeitpunkt verbessert bzw. verschlechtert haben. Mir ist unklar, inwieweit dieser Booster-Effekt, der sowohl in der Orphan-Bewertung vor drei Jahren und in der Anhörung

damals und auch heute wieder angeführt wird, nach dieser Zeitdauer überhaupt noch besteht und ob sich nicht die Patienten zu diesem Zeitpunkt schon an den neuen, wohl stabileren Hb-Wert unter Luspatercept gewöhnt haben sollten.

Natürlich hätten wir uns gerne längere Daten angeschaut. Natürlich hätten wir uns gerne angeschaut, wie die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten über Woche 25 hinaus aussehen. Aber es ist nun mal so, dass hier leider per Design die Beobachtung der patientenberichteten Endpunkte an das Behandlungsende gekoppelt war. Das heißt, dass ab diesem Zeitpunkt, Woche 24, zu dem viele aus der Behandlung, aus der Beobachtung fallen, die Daten leider nicht mehr interpretierbar sind. Wir müssen das ernst nehmen, was wir hier sehen. Wir sehen beträchtliche Nachteile bei der körperlichen Funktion. Das ist für uns ein wichtiger Endpunkt.

Wir haben uns dazu durchgerungen, die Transfusionsvermeidung grundsätzlich als patientenrelevant anzusehen, wobei wir uns bei dem hier betroffenen Kollektiv mit dem hohen Anteil fragen, inwieweit durch eine Transfusionsvermeidung tatsächlich Folgekomplikationen in relevantem Umfang vermieden werden. Das ist einer der Gründe, warum wir gesagt haben, wir können die Effekte hier nicht quantifizieren. In der Gesamtabwägung sind wir, wie schon beschrieben, auf „Zusatznutzen nicht belegt“ gekommen. – Das noch einmal zur Erklärung zu unserem Vorgehen.

Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Im Studienprotokoll ist beschrieben, wann die Transfusionen in der Studie gegeben wurden. Es liegen aber keine Angaben dazu vor, wie jeweils patientenindividuell die Entscheidung zur Transfusion letztlich gefällt wurde, ob das Hb-basiert oder symptom-basiert oder aufgrund einer Begleiterkrankung erfolgte. Meine Frage ist, ob Sie dazu noch Angaben nachliefern könnten.

Ich habe eine weitere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das ist ein Punkt, der uns in der Stellungnahme der AkdÄ aufgefallen ist. Vielleicht könnten Sie noch einmal spezifizieren, wie genau das nicht ausreichende Ansprechen auf die vorherige EPO-basierte Therapie in der Studie operationalisiert war. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. Wer möchte für den pU? – Herr Ellis, bitte.

Herr Ellis (Bristol-Myers Squibb): Ich würde mit der ersten Frage anfangen, wie entschieden wurde, ob man Transfusionen gibt. Ab welcher Stelle die Patienten eine Transfusion bekommen, unterscheidet sich individuell. Man hat bei allen Patienten auf Basis der 16 Wochen vor der Studie ermittelt, bei welchem Hb-Wert sie normalerweise eine Transfusion bekommen. In der Studie hat man Transfusionen gemäß Protokoll immer dann reduziert, wenn der Hb-Wert bei einem Transfusionstermin mehr als 1 Gramm pro Deziliter über dem normalen Prätransfusions-Hb des Patienten lag. Natürlich konnten zusätzlich bei Bedarf, zum Beispiel bei Anämie-Symptomen, Transfusionen gegeben werden. Das lag im Ermessen des Prüfarztes. Insofern wurde das über den Hb-Wert und den Zustand des Patienten gesteuert, genauso wie das in der Praxis erfolgt. Insofern denken wir, das ist auf die Praxis übertragbar und aussagekräftig.

Zu Ihrer zweiten Frage kann ich gerade nichts sagen, um ehrlich zu sein. Ich schaue in die Runde, ob das die Kollegen wissen, sonst müssten wir das nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Ich sehe keinen mehr. – Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Wir haben das Studienprotokoll gelesen. Wir haben gelesen, wann Transfusionen grundsätzlich möglich waren. Uns hätte angesichts der Kritik der AkdÄ interessiert, wie das in der Studie tatsächlich aussah. Das heißt, wie oft wurde tatsächlich auf Grund von Symptomen eine Transfusion abgeleitet, wie oft wegen einer Begleiterkrankung und wie oft allein wegen des Hb-Werts, also nicht die grundsätzlichen Vorgaben, sondern die tatsächliche Konstellation in der Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Vielleicht Herr Ludwig, weil die AkdÄ angesprochen wurde, bevor der pU wieder das Wort bekommt.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich habe auch zwei Fragen an den pU. Wir haben in unserer Stellungnahme ausgeführt, dass die Wirksamkeit klar belegt ist, was die Transfusionsvermeidung angeht, dass wir aber doch die Frage stellen, auch wenn es auf relativ kleinen Zahlen beruht, die allerdings signifikant sind, was eigentlich dieses Luspatercept hinsichtlich körperlicher Funktion, Verschlechterung, was da die Mechanismen sind, genau dasselbe für die Fatigue, also die neurologischen Nebenwirkungen, auch die selten, aber doch signifikant, und ob es irgendeinen Erklärungsmechanismus gibt, wie diese Substanz oder dieser Arzneistoff zu diesen Nebenwirkungen führt. Ich habe, ehrlich gesagt, dazu nichts gefunden. Das würde mich interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Kann der pU dazu etwas sagen? – Frau Berger und dann Herr Ellis.

Frau Dr. Berger (Bristol-Myers Squibb): Ich habe etwas ergänzend zu der vorherigen Frage. Ich weiß nicht, ob ich das jetzt noch nachliefern sollte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Machen Sie es.

Frau Dr. Berger (Bristol-Myers Squibb): Es ging um die Frage der Definition in Bezug auf die Therapie mit EPO. Die Patienten mussten entweder refraktär auf EPO gewesen sein, was hier einem Nichtansprechen bzw. einem Serum EPO über 200 entspricht, oder EPO nicht vertragen haben oder für EPO nicht geeignet waren. Für EPO nicht geeignet ist mit einem Serum EPO von über 200.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann jetzt Herr Ellis zum neuen Komplex.

Herr Ellis (Bristol-Myers Squibb): Zunächst zur Frage von Frau Preukschat: Es ist so, dass im Placeboarm 100 Prozent der Transfusionen aufgrund von Anämie gegeben wurden. Im Luspatercept-Arm waren es 99,7 Prozent der Transfusionen, die aufgrund von Anämie gegeben wurden.

Zu Ihrer Frage, Herr Professor Ludwig: Wir haben keinen speziellen Mechanismus. Wir haben uns das alles angeschaut und finden keinen Grund, dass Luspatercept hier solche Sachen verursachen sollte. Wir sehen einen Unterschied in der körperlichen Funktion. Das ist ein punktueller Unterschied. Ich denke, man muss sehen, dass die Patienten bei Studienbeginn von Transfusionen abhängig sind. Die müssen regelmäßig mit EK transfundiert werden und sind deshalb diesen Effekt gewohnt, dass sie regelmäßig einen starken Boost bekommen, bei dem das Energieniveau kurzfristig stark ansteigt.

Bei den Placebo-Patienten bleibt das alles wie gehabt. Deshalb verändert sich bei denen auch nicht viel. Anders ist es bei den Luspatercept-Patienten. Die bekommen diesen Boost teilweise nicht mehr. Deshalb gehen wir davon aus, dass das vorübergehend etwas ist, woran sie sich erst einmal gewöhnen müssen, auch wenn ihr Hb-Wert nicht zu niedrig ist, dass sich das negativ auswirken kann, dass sie sich daran gewöhnen müssen. Deshalb denken wir, es ist erklärbar, dass wir hier punktuell einen Effekt sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen? Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Frage an den pU. Herr Professor Platzbecker erwähnte nebenbei, dass es eine Studie gibt, in der die Lebensqualität in einem Head-to-Head-Vergleich zu EPO tatsächlich verbessert war, allerdings Firstline. Streben Sie dafür auch die Zulassung in der EU an?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte vom pU? – Frau Berger.

Frau Dr. Berger (Bristol-Myers Squibb): Genauso ist es. Die Studie befindet sich noch im Zulassungsverfahren. Es ist eine Erstlinientherapie versus EPO. Herr Professor Platzbecker hat

es vorhin erwähnt. Wir streben hierfür eine Zulassung an. Es sind bisher nur Interimsdaten veröffentlicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, im Prinzip schon. Wann rechnen Sie damit? Wann kommt das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Berger.

Frau Dr. Berger (Bristol-Myers Squibb): Wir rechnen Anfang nächsten Jahres damit, wenn alles gut läuft, so wie wir uns das wünschen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Okay. Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Ich habe eine letzte Frage an den pU. Wir haben einen Nachteil in der SOC Erkrankungen des Nervensystems in der Nutzbewertung beschrieben, bei den schweren UE, Ausmaß gering. Das sind hauptsächlich Synkopen und Präsynkopen. Sie haben nun in der Stellungnahme eine andere Berechnung vorgelegt, in der sich ein anderer Punktschätzer und ein nicht signifikanter p-Wert ergeben. Sie beschreiben diese Berechnung als behandlungsarmspezifische Nullzellkorrektur. Dazu nur kurz zwei Anmerkungen: Aus unserer Sicht ist eine Nullzellkorrektur grundsätzlich in beiden Studienarmen sinnvoll. Wir können, wenn wir das nur in einem Studienarm machen, nicht nachvollziehen, wie Sie auf diesen Punktschätzer kommen. Wir bräuchten detailliertere Angaben, um Ihren Berechnungsweg nachvollziehen zu können. Ansonsten gilt weiterhin die Berechnung, die wir in Detail in der Nutzbewertung mit dem signifikanten Effekt zum Nachteil von Luspatercept beschrieben haben. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ellis, Sie haben Ihre Hand gehoben.

Herr Ellis (Bristol-Myers Squibb): Es ist so, dass wir unter Placebo keine Ereignisse gesehen haben. Deshalb haben wir im Dossier das relative Risiko mit einer Nullzellkorrektur berechnet, da wir hier eine 2-zu-1-Randomisierung haben. Normalerweise addiert man bei der Nullzellkorrektur 0,5 zu jeder Zelle, macht man das ein bisschen anders. Sie hatten diese Methode auch vorgeschlagen. Die wird normalerweise bei Meta-Analysen gemacht in Ihren Guidelines EU HTA, dass man das bei Meta-Analysen so macht. Aber das war nur zur Erklärung. Ich denke, wir stellen nicht infrage, dass die Methode, die Sie vorgeschlagen haben, sicherlich valide ist und vermutlich auch mehr Power aufweist. Von daher erkennen wir das Ergebnis an. Ich denke aber, es ist wichtig, dass wir inhaltlich bewerten und uns anschauen, ob wir denken, dass das hier ein Effekt ist, der den Zusatznutzen von Luspatercept in Frage stellt. Das sehen wir nicht so, weil das insgesamt eine sehr kleine Anzahl von Ereignissen gewesen ist.

Insgesamt sehen wir auch, dass wir in den vier Hauptkategorien der unerwünschten Ereignisse in den Gesamtraten keine Unterschiede gegenüber Placebo haben. Von daher denken wir, dass Luspatercept ein sehr annehmbares Sicherheitsprofil aufweist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe keine Anmerkungen mehr. Frau Land, machen Sie die Zusammenfassung?

Frau Land (Bristol-Myers Squibb): Sehr gerne, das mache ich wieder.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben das Wort.

Frau Land (Bristol-Myers Squibb): Danke schön. – Wir bedanken uns für die gute Diskussion und die Besprechung relevanter Themen. Ich fasse sie gerne kurz zusammen: Wir haben besprochen, dass Patientinnen und Patienten mit MDS unter einer hohen Krankheitslast infolge ihrer chronischen Anämie leiden und sich das in ihrem Alltag widerspiegelt. Belastend ist besonders die dauerhafte und zeitintensive Transfusionstherapie, sodass die Reduktion

von Transfusionen bzw. eine vollständige Vermeidung dieser eines der wichtigsten Therapieziele darstellt. Zusammenfassend kann durch Luspatercept die Anämie der Patientinnen und Patienten gelindert werden. Wir sehen in der Studie MEDALIST – eine Studie, die ausreichend lang ist, um einen Zusatznutzen abzuleiten – eine schnelle und insbesondere langfristige Reduktion der Transfusionslast bis hin zu einer Transfusionsfreiheit über mindestens 24 Wochen bei stabiler Lebensqualität und Symptomatik. Zusätzlich sehen wir in allen vier Hauptkategorien der unerwünschten Ereignisse keine Nachteile.

Den Patientinnen und Patienten wird somit eine bisher nicht erreichte spürbare Linderung ihrer Erkrankung ermöglicht. Aus unserer Sicht liegt damit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Luspatercept im vorliegenden Anwendungsgebiet vor, und wir sehen keine Ergebnisse, die diesen beträchtlichen Zusatznutzen infrage stellen. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an die Vertreter der DGHO und der AkdÄ, dass Sie uns für die Beantwortung von Fragen zur Verfügung gestanden haben. Wir werden das zu diskutieren haben und in unserer Bewertung einbeziehen, was hier besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung zu Luspatercept beendet, und wir machen – weil sich bei den Experten eine Veränderung vollzieht – in fünf Minuten mit Luspatercept weiter, dann Anämie durch transfusionsabhängige Beta-Thalassämie. Für diejenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:27 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-338 Luspatercept

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Luspatercept

[Behandlung von Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS)]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Die allogene Stammzelltransplantation kommt grundsätzlich als nicht-medikamentöse Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht.¹

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Luspatercept: Beschluss vom 21. Januar 2021

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

¹ Zu dieser Behandlungsmethode wurde bisher keine Methodenbewertung durchgeführt.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Luspatercept B03XA06 Reblozyl	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Reblozyl 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 Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.
Azacitidin L01BC07 Vidaza	Vidaza ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) nicht geeignet sind und eines der folgenden Krankheitsbilder aufweisen: <ul style="list-style-type: none"> - myelodysplastische Syndrome (MDS) mit intermediärem Risiko 2 oder hohem Risiko nach International Prognostic Scoring System (IPSS)
Deferasirox V03AC03 Exjade	EXJADE ist auch angezeigt zur Behandlung der chronischen, transfusionsbedingten Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei folgenden Patientengruppen kontraindiziert oder unangemessen ist: <ul style="list-style-type: none"> – bei Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (≥ 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat), – bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren oder älter mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund seltener Transfusionen Transfusionen (< 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat), – bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren und älter mit anderen Anämien.
Deferoxamin V03AC01 Desferal	Behandlung der chronischen Eisenüberladung, z. B. <ul style="list-style-type: none"> – Transfusionshämosiderosen, insbesondere bei Thalassemia major, sideroblastischer Anämie, autoimmunhämolytischer Anämie und anderen chronischen Anämien; – primärer (idiopathischer) Hämochromatose bei Patienten, deren Begleiterkrankungen (z. B. schwere Anämie, Herzerkrankungen, Hypoproteinämie) einen Aderlass ausschließen; – Eisenüberladung bei Patienten mit Porphyria cutanea tarda; Behandlung der akuten Eisenvergiftung.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Epoetin alfa B03XA01 Erypo</p>	<p>ERYPO ist angezeigt zur Behandlung der symptomatischen Anämie (Hämoglobinspiegel ≤ 10 g/dl) bei Erwachsenen mit primären Niedrigrisiko Myelodysplastischen Syndromen (MDS) (niedrig oder intermediär-1) und niedrigen Erythropoetin-Serumspiegeln (< 200 mU/ml).</p>
<p>Epoetin zeta B03XA0 Retacrit</p>	<p>Retacrit ist angezeigt zur Behandlung der symptomatischen Anämie (Hämoglobin-spiegel ≤ 10 g/dl) bei Erwachsenen mit primären Niedrigrisiko Myelodysplastischen Syndromen (MDS) (niedrig oder intermediär-1) und niedrigen Erythropoetin-Serum-spiegeln (< 200 mU/ml).</p>
<p>Imatinib L01XE01 Glivec</p>	<p>Imatinib ist angezeigt zur Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - von Erwachsenen mit myelodysplastischen/myeloproliferativen Erkrankungen (MDS/MPD) in Verbindung mit Genumlagerungen des PDGF-Rezeptors (platelet-derived growth factor).
<p>Lenalidomid L04AX04 Revlimid</p>	<p>Myelodysplastische Syndrome Revlimid als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie infolge myelodysplastischer Syndrome mit Niedrig- oder Intermediär-1-Risiko in Verbindung mit einer isolierten Deletion 5q als zytogenetische Anomalie, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind.</p>
<p>Erythrozyten- konzentrat n. a. n. a.</p>	<p>Anwendungsgebiete sind akute und chronische Anämien. Für die Indikation zur Erythrozytentransfusion lassen sich keine universell anwendbaren unteren Grenzwerte für Hämoglobin oder Hämatokrit festlegen. Die Ursache der Anämie soll möglichst geklärt werden und, falls möglich, eine kausale Therapie eingeleitet werden. Die Entscheidung für die Transfusion von Erythrozyten oder für eine andere, gleichwertige Therapie ist abhängig vom klinischen Gesamtzustand des Patienten.</p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-338 (Luspatercept)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 6. Februar 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	33
Referenzen.....	36

Abkürzungsverzeichnis

AML	akute myeloische Leukämie
ATG	Antithymocyte globulin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ESA	Erythropoiesis-stimulating agents
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
Hb	Haemoglobin
HCT	Hematopoietic Cell Transplantation
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation–Comorbidity Index
HgB	Hemoglobin
HMA	Hypomethylating agents
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation
IPSS	International Prognostic Scoring System
IPSS-R	International Prognostic Scoring System
LDAC	Low-dose cytarabine
LoE	Level of Evidence
MAC	myeloablative conditioning
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MDT	Multidisciplinary team meeting
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Overall survival
RBC	Red blood cell
RIC	reduced-intensity conditioning
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TPO	Thrombopoietin
TPO-RA	Thrombopoietin receptor agonists
TRIP	Turn Research into Practice Database
TRM	transplant-related mortality
WBC	White blood cell
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS)

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation myelodysplastisches Syndrom durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 31.05.2021 durchgeführt, die folgenden am 02.12.2021 und 11.01.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 465 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

DeFilipp Z et al., 2022 [2].

Hematopoietic Cell Transplantation in the Management of Myelodysplastic Syndrome: An Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy Committee on Practice Guidelines

Zielsetzung/Fragestellung

The goals of this update were to assemble and critically evaluate new evidence on the role of HCT in the treatment of adult patients with MDS, make treatment recommendations based on the available evidence, and identify areas of need for future research.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: unklar;
- Interessenkonflikte angegeben; finanzielle Unabhängigkeit nicht dargelegt;
- Systematische Suche; Auswahl und Bewertung der Evidenz unklar (siehe sonstige methodische Hinweise);
- Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed bis 01.07.2021

LoE

1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
1-	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies.
2++	High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance, and a high probability that the relationship is causal

2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance, and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance, and a significant risk that the relationship is not causal
3	Nonanalytic studies (eg, case reports, case series)
4	Expert opinion

GoR

A	At least 1 meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population or a systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results.
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+.
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results or extrapolated evidence from studies rated as 2++.
D	Evidence level 3 or 4 or extrapolated evidence from studies rated as 2+.

Sonstige methodische Hinweise

- In die Bestimmung des „Level of Evidence“ soll eine Einschätzung des Biasrisikos eingehen. Ergebnisse der Biasrisikobewertung sind der Publikation nicht zu entnehmen.

Empfehlungen

Transplantation Indications and Patient-Specific Factors

Indication/Consideration	Recommendation	Grade of Recommendation	Highest Level of Evidence	References
Transplantation indications				
Should allogeneic HCT routinely be offered early for advanced (int-2/high) de novo MDS?	Yes	A	1++	7-12
Should allogeneic HCT routinely be offered early for lower risk (low/int-1) de novo MDS?	No	B	1+	7-9, 17-22
Patient-specific considerations				
Should eligibility for HCT in MDS be limited by age?	No	B	1++	10-12, 23-28
Should eligibility for HCT in MDS be limited by comorbidity?	Unclear	C	2+	23-28, 32

Question 2: What is the role of allogeneic HCT in lower-risk MDS?

Patients with lower-risk MDS experience favorable outcomes after allogeneic HCT, largely owing to the lower risk of disease relapse. However, in the aforementioned comparison decision analyses, nontransplantation approaches consistently were associated with improved life expectancy for patients with lower-risk disease (low/int-1 by IPSS or very low/low by IPSS-R) [7-9,17]. Thus, most patients with lower-risk MDS who undergo HCT have a disease- or patient-related variable that the treating physician deems of high clinical concern. A limited number of studies have reported on transplantation outcomes for lower-risk MDS [18-22]. One prospective study randomized 182 subjects with IPSS-low, int-1, or int-2 MDS to HLA-matched HCT or nontransplantation therapies; 44 subjects (24%) had int-2 risk disease. The complete response rate was higher in the HCT group compared with the control group (53.8% versus 33%; $P < .05$); 4-year OS was also higher in the HCT group (79% versus 56%; $P < .05$). Of note, some nontransplantation therapies used in that study are not standard in North America [20]. In the largest retrospective study reported to date, a European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) registry analysis evaluated outcomes for 246 patients who underwent HCT for IPSS-low or int-1 risk disease [21]. Patients in that study were younger (<20% over age 61), and 76% were reclassified as intermediate or higher risk by IPSS-R. At 3 years, OS was 58% and the relapse rate was 16%.

Based on these data, we currently recommend that allogeneic HCT not be routinely offered to patients with lower-risk MDS (low or int-1 by IPSS) as an initial treatment strategy (Grade B, Level 1+). Most patients should be treated with nontransplantation approaches and undergo HCT only if disease progresses to have higher-risk features or fails to improve with nontransplantation therapies. However, there may be scenarios in which HCT is performed in IPSS lower-risk disease (eg, younger patients with transfusion-dependent disease despite best supportive care or those with multiple or adverse somatic mutations). Finally, investigation into the prognostic significance of somatic mutations, particularly in lower-risk MDS, is warranted and may modify future recommendations.

7. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004;104:579–585.
8. Koreth J, Pidala J, Perez WS, et al. Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: an international collaborative decision analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31:2662–2670.
9. Alessandrino EP, Della Porta MG, Malcovati L, et al. Optimal timing of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol*. 2013;88:581–588.
10. Robin M, Porcher R, Ades L, et al. HLA-matched allogeneic stem cell transplantation improves outcome of higher risk myelodysplastic syndrome a prospective study on behalf of SFGM-TC and GFM. *Leukemia*. 2015;29:1496–1501.
11. Kröger N, Sockel K, Wolschke C, et al. Comparison between 5-azacytidine treatment and allogeneic stem-cell transplantation in elderly patients with advanced MDS according to donor availability (VidazaAllo Study). *J Clin Oncol*. 2021;39:3318–3327.
12. Nakamura R, Saber W, Martens MJ, et al. Biologic assignment trial of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation based on donor availability in patients 50-75 years of age with advanced myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2021;39:3328–3339.
13. Della Porta MG, Jackson CH, Alessandrino EP, et al. Decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome stratified according to the revised International Prognostic Scoring System. *Leukemia*. 2017;31:2449–2457.
14. Lee SE, Kim YJ, Yahng SA, et al. Survival benefits from reduced-intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for young lower-risk MDS patients without significant comorbidities. *Eur J Haematol*. 2011;87:510–520.
15. Díez Campelo M, Sanchez-Barba M, Gomez-García de Soria VG, et al. Results of allogeneic stem cell transplantation in the Spanish MDS registry: prognostic factors for low risk patients. *Leuk Res*. 2014;38:1199–1206.
16. Yu ZP, Ding JH, Sun AN, Ge Z, Chen BA, Wu DP. A randomized study comparing stem cell transplantation versus conventional therapy for low and intermediate-risk myelodysplastic syndromes patients. *Stem Cells Dev*. 2017;26:1132–1139.
17. Robin M, Porcher R, Zinke-Cerwenka W, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplant in patients with lower risk myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis on behalf of the Chronic Malignancy Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:209–215.
18. Novak P, Zabelina T, Wolschke C, Ayuk F, Christopeit M, Kröger N. Allogeneic stem cell transplantation for patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26:2047–2052.
19. McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2010;28:1878–1887.
20. Muffly L, Pasquini MC, Martens M, et al. Increasing use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients aged 70 years and older in the United States. *Blood*. 2017;130:1156–1164.
21. Modi D, Deol A, Kim S, et al. Age does not adversely influence outcomes among patients older than 60 years who undergo allogeneic hematopoietic stem cell transplant for AML and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:1530–1536.
22. Itonaga H, Ishiyama K, Aoki K, et al. Increased opportunity for prolonged survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients aged 60-69 years with myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol*. 2019;98:1367–1381.
23. Carre M, Porcher R, Finke J, et al. Role of age and Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index in myelodysplastic patients undergoing an allotransplant: a retrospective study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26:451–457.
24. Atallah E, Logan B, Chen M, et al. Comparison of patient age groups in transplantation for myelodysplastic syndrome: the Medicare Coverage with Evidence Development study. *JAMA Oncol*. 2020;6:486–493.
25. Penack O, Peczynski C, Mohty M, et al. Association of pre-existing comorbidities with outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. A retrospective analysis from the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57:183–190.

Disease- and Transplantation-Related Factors

Factor	Recommendation	Grade of Recommendation	Highest Level of Evidence	References
Disease considerations				
Should HCT be offered for patients with therapy-related MDS?	Yes	B	2++	36-41
Should patients be assessed for chromosomal anomalies and somatic mutations prior to HCT?	Yes	B	2++	51-57, 60-65
Should HCT be offered for patients with high-risk cytogenetic or molecular disease?	Yes	B	2++	51-57, 60-65
Should patients with MDS receive disease-directed therapy prior to HCT?	Unclear	C	2++	66-75
Conditioning regimen				
Are RIC regimens an acceptable alternative for adults considered unfit for MAC regimens?	Yes	A	1++	73, 82-91
Should MAC be the preferred conditioning intensity in fit patients?	Unclear	A	1++	73, 82-91

36. Kröger N, Brand R, van Biezen A, et al. Risk factors for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia treated with allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2009;94:542–549.

37. Litzow MR, Tarima S, Perez WS, et al. Allogeneic transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010;115:1850–1857.

38. Aldoss I, Pham A, Li SM, et al. Favorable impact of allogeneic stem cell transplantation in patients with therapy-related myelodysplasia regardless of TP53 mutational status. *Haematologica*. 2017;102:2030–2038.

39. Kida M, Usuki K, Uchida N, et al. Outcome and risk factors for therapy-related myeloid neoplasms treated with allogeneic stem cell transplantation in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26:1543–1551.

40. Metheny L, Callander NS, Hall AC, et al. Allogeneic transplantation to treat therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia in adults. *Transplant Cell Ther*. 2021;27. 923.e1-923.e12.

41. Itonaga H, Kida M, Hamamura A, et al. Outcome of therapy-related myelodysplastic syndrome and oligoblastic acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a propensity score matched analysis. *Hematol Oncol*. 2022;40:752–762.

51. Onida F, Brand R, van Biezen A, et al. Impact of the International Prognostic Scoring System cytogenetic risk groups on the outcome of patients with primary myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic stem cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings: a retrospective analysis of the European Society for Blood and Marrow Transplantation-Chronic Malignancies Working Party. *Haematologica*. 2014;99:1582–1590.

52. Deeg HJ, Scott BL, Fang M, et al. Five-group cytogenetic risk classification, monosomal karyotype, and outcome after hematopoietic cell transplantation for MDS or acute leukemia evolving from MDS. *Blood*. 2012;120:1398–1408.

53. Scheid C, de Wreede L, van Biezen A, et al. Validation of the revised IPSS at transplant in patients with myelodysplastic syndrome/transformed acute myelogenous leukemia receiving allogeneic stem cell transplantation: a retrospective analysis of the EBMT chronic malignancies working party. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:1519–1525.

54. Ustun C, Trottier BJ, Sachs Z, et al. Monosomal karyotype at the time of diagnosis or transplantation predicts outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:866–872.

55. van Gelder M, de Wreede LC, Schetelig J, et al. Monosomal karyotype predicts poor survival after allogeneic stem cell transplantation in chromosome 7 abnormal myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2013;27:879–888.

56. Konuma T, Miyazaki Y, Uchida N, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with myelodysplastic syndrome harboring trisomy 8. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:75–80.

57. Garderet L, Ziagkos D, van Biezen A, et al. Allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome patients with a 5q deletion. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:507–513.

60. Bejar R, Stevenson KE, Caughey B, et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32:2691–2698.

61. Della Porta MG, Galli A, Bacigalupo A, et al. Clinical effects of driver somatic mutations on the outcomes of patients with myelodysplastic syndromes treated with allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2016;34:3627–3637.

62. Lindsley RC, Saber W, Mar BG, et al. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2017;376:536–547.
63. Yoshizato T, Nannya Y, Atsuta Y, et al. Genetic abnormalities in myelodysplasia and secondary acute myeloid leukemia: impact on outcome of stem cell transplantation. *Blood.* 2017;129:2347–2358.
64. Hamilton BK, Rybicki L, Hirsch C, et al. Mutation clonal burden and allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54:1281–1286.
65. Nazha A, Hu ZH, Wang T, et al. A personalized prediction model for outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplant in patients with myelodysplastic syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26:2139–2146.
66. Warlick ED, Cioc A, Defor T, Dolan M, Weisdorf D. Allogeneic stem cell transplantation for adults with myelodysplastic syndromes: importance of pretransplant disease burden. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:30–38.
67. Alzahrani M, Power M, Abou Mourad Y, et al. Improving Revised International Prognostic Scoring System pre-allogeneic stem cell transplantation does not translate into better post-transplantation outcomes for patients with myelodysplastic syndromes: a single-center experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24:1209–1215.
68. Yahng SA, Kim M, Kim TM, et al. Better transplant outcome with pretransplant marrow response after hypomethylating treatment in higher risk MDS with excess blasts. *Oncotarget.* 2017;8:12342–12354.
69. Gerds AT, Gooley TA, Estey EH, Appelbaum FR, Deeg HJ, Scott BL. Pretransplantation therapy with azacitidine vs induction chemotherapy and posttransplantation outcome in patients with MDS. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18:1211–1218.
70. Damaj G, Duhamel A, Robin M, et al. Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myelodysplasies. *J Clin Oncol.* 2012;30:4533–4540.
71. Potter VT, Iacobelli S, van Biezen A, et al. Comparison of intensive chemotherapy and hypomethylating agents before allogeneic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndromes: a study of the myelodysplastic syndrome subcommittee of the chronic malignancies working party of the European Society for Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:1615–1620.
72. Kako S, Kanda Y, Kato J, et al. The bridge treatment selected at the decision for transplantation did not affect the outcomes in patients with MDS. *Hematol Oncol.* 2017;35:341–349.
73. Festuccia M, Deeg HJ, Gooley TA, et al. Minimal identifiable disease and the role of conditioning intensity in hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia evolving from myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:1227–1233.
74. Hunter AM, Komrokji RS, Yun S, et al. Baseline and serial molecular profiling predicts outcomes with hypomethylating agents in myelodysplastic syndromes. *Blood Adv.* 2021;5:1017–1028.
75. Prebet T, Gore SD, Esterni B, et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol.* 2011;29:3322–3327.
82. Martino R, Iacobelli S, Brand R, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2006;108:836–846.
83. Luger SM, Ringden O, Zhang MJ, et al. Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47:203–211.
84. Martino R, Henseler A, van Lint M, et al. Long-term follow-up of a retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic transplantation from matched related donors in myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52:1107–1112.
85. Kröger N, Iacobelli S, Franke GN, et al. Dose-reduced versus standard conditioning followed by allogeneic stem-cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized phase III study of the EBMT (RICMAC trial). *J Clin Oncol.* 2017;35:2157–2164.
86. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, et al. Myeloablative versus reduced intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2017;35:1154–1161.
87. Jentzsch M, Döhning C, Linke R, et al. Comparison of non-myeloablative and reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in older patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* 2019;94:1344–1352.
88. Bejanyan N, Zhang M, Bo-Subait K, et al. Myeloablative conditioning for allogeneic transplantation results in superior disease-free survival for acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes with low/ intermediate but not high disease risk index: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research study. *Transplant Cell Ther.* 2021;27:68.e1–68.e9.
89. Scott BL, Pasquini MC, Fei M, et al. Myeloablative versus reduced-intensity conditioning for hematopoietic cell transplantation in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes-long-term follow-up of the BMT CTN 0901 clinical trial. *Transplant Cell Ther.* 2021;27. 483.e1-483.e6.

90. Beelen DW, Trensche R, Stelljes M, et al. Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7:e28–e39.

91. Oran B, Ahn KW, Fretham C, et al. Fludarabine and melphalan compared with reduced doses of busulfan and fludarabine improve transplantation outcomes in older patients with myelodysplastic syndromes. *Transplant Cell Ther.* 2021;27. 921.e1-921.e10.

Killick S et al., 2021 [3].

British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes

Zielsetzung/Fragestellung

The objective of these guidelines is to provide healthcare professionals with clear guidance on the management of adult patients with MDS.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Betroffene waren am Review der Leitlinie, allerdings nicht an deren Erstellung beteiligt;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche; Auswahl und Bewertung der Evidenz unklar (siehe sonstige methodische Hinweise);
- Formale Konsensusprozesse nicht beschrieben, externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed from 2012 to December 2020

LoE / GoR

The BSH Guidelines Committee uses the GRADE nomenclature for evaluating levels of evidence and assessing the strength of recommendations in all Guidance. Details are available at: <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>

Quality of Evidence and criteria for assigning the quality of evidence

The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D).

Type of evidence	Randomized trial = high (A) Observational study = low (C) Any other evidence = very low (D)
Decrease* grade if	<ul style="list-style-type: none"> • Serious or very serious limitation to study quality • Important inconsistency • Some or major uncertainty about directness • Imprecise or sparse data • High probability of reporting bias <p>*Each quality criteria can reduce the quality by one or, if very serious, by two levels</p>
Increase grade if	<ul style="list-style-type: none"> • Strong evidence of association—significant relative risk of > 2 (< 0.5) based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders (+1) • Very strong evidence of association—significant relative risk of > 5 (< 0.2) based on direct evidence with no major threats to validity (+2) • Evidence of a dose response gradient (+1) • All plausible confounders would have reduced the effect (+1)

In general:

(A) High: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect

(B) Moderate: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate

(C) Low: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate

(D) Very Low: any estimate of effect is very uncertain

Strength of Recommendation

Strong (grade 1): Strong recommendations are made if clinicians are certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as “recommend”, “offer” and “should” are appropriate.

Weak (grade 2): Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burdens are finely balanced, or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decision making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as “suggest” and “consider” are appropriate.

Sonstige methodische Hinweise

- Laut Publikation basiert die Einschätzung der „quality of evidence“ auf einer Bewertung mittels GRADE. In diese Einschätzung fließt regelhaft eine Einschätzung des Biasrisikos ein. Ergebnisse der Biasrisikobewertung sind der Publikation nicht zu entnehmen.

Empfehlungen

Supportive care

Supportive care should be offered to all patients with MDS and symptomatic cytopenias (1A).

Red cell transfusions should be given to improve symptomatic anaemia (1A).

Policies for transfusion, including haemoglobin thresholds for red cell transfusion, should take clinical factors into consideration, including patient-related factors (1A).

Matching for Rh, K or additional antigens should be offered in line with current BSH Guidelines for patients expected to receive regular red cell transfusions (2C).

Local policies should be in place for the management of neutropenic sepsis (1A).

Patients with stable MDS not receiving intensive chemotherapy and without signs of bleeding should not be offered prophylactic platelet transfusions (1A).

TPO receptor agonists may be used to reduce bleeding events in thrombocytopenic patients with low or intermediate-1 risk MDS (1A).

Management of anaemia with transfusion

Red cell transfusion dependency is associated with decreased overall and leukaemia-free survival in MDS, and reduced quality of life (QoL).⁵⁻⁷ Transfusion therapy is associated with well-recognised complications including risks of alloimmunisation.^{8,9} Antibodies to Rh and K antigens appear the most common,¹⁰ but the exact role and cost effectiveness of extended red cell phenotyping remains unknown and local practices vary.¹¹ Irradiated blood products are recommended after a stem cell transplant or treatment with antithymocyte globulin (ATG), in keeping with the current BSH Guidelines on the use of irradiated blood components.¹²

Although the severity of anaemia has a major impact on QoL in MDS patients,¹³ the degree to which this may be ameliorated by different policies for red cell transfusion is not known. Clinicians may choose to apply a policy for red cell transfusion that is individualised and targeted to symptoms, although in practice specific haemoglobin (Hb) thresholds are often applied. A common haemoglobin threshold of around 80 g/l was identified by a UK national audit, a survey in Australia¹⁴ and findings from the European MDS Registry (EUMDS).¹³ The only randomised trial of transfusions in MDS patients compared two transfusion thresholds (80 g/l, to maintain Hb 85–100 g/l against 105 g/l, maintaining 110–125 g/l).¹⁵ In an exploratory analysis, the five main QoL domains were improved for participants in the liberal compared to restrictive arm.

Management of neutropenia and infection

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) has published guidelines for the prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients (CG151 published September 2012).¹⁶ The use of prophylactic granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) may be considered in patients with recurrent infections who have low-risk MDS and may be used (with prophylactic antibiotics) to support the delivery of azacitidine in selected higher-risk patients.

Although a randomised centre study showed that in patients undergoing chemotherapy, posaconazole prevented invasive fungal infections more effectively than did either fluconazole or itraconazole and improved overall survival (OS),¹⁷ there is no evidence to suggest that this should be routinely given to all patients with MDS. The American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases of America guidelines suggest that a mould-active triazole is recommended for patients who are at risk of profound, protracted neutropenia (defined as $<0.1 \times 10^9/l \geq 7$ days, or other risk factors).¹⁸

Management of thrombocytopenia and bleeding

There is common but variable practice of platelet transfusion in MDS. There are no similar studies in MDS, but a retrospective study in patients with stable chronic severe aplastic anaemia described a 'no-prophylaxis' platelet transfusion approach.¹⁹⁻²¹ Avoiding unnecessary platelet transfusions in patients without signs of bleeding reduces the need for outpatient attendance improving QoL and may reduce the risk of platelet refractoriness. Patients with chronic thrombocytopenia presenting with bleeding of World Health Organisation (WHO) grade 2 or above should receive platelet transfusions.

Alternative agents to platelet transfusions include the antifibrinolytic drug tranexamic acid and should be considered as a symptomatic measure in mucous membrane bleeding in appropriate patients with MDS, although randomized trial evidence is lacking.²²

Thrombopoietin receptor agonists (TPO-RA), specifically romiplostim and eltrombopag, have been evaluated in randomized placebo-controlled studies in both low-risk MDS and high-risk MDS (the latter in combination with either chemotherapy, hypomethylating agents or lenalidomide).²³⁻²⁹ There were fewer bleeding episodes and fewer platelet transfusion episodes in the romiplostim arm in the Low/INT-1 study, although this study was halted prematurely because of concerns about increasing blast cell counts in patients receiving active drug.²⁵ A subsequent meta-analysis of several such studies did not find a significant difference in transformation to AML between intervention with TPO-RAs and placebo.³⁰ A

moderate reduction in bleeding events compared with placebo controls was noted, but with no improvement in mortality. Ongoing studies are evaluating the safety and efficacy of eltrombopag in Low/INT-1 MDS with severe thrombocytopenia (<30 9 109/l), and interim analysis has shown platelet responses in 47% of the eltrombopag group compared to 3% in the placebo group.³¹

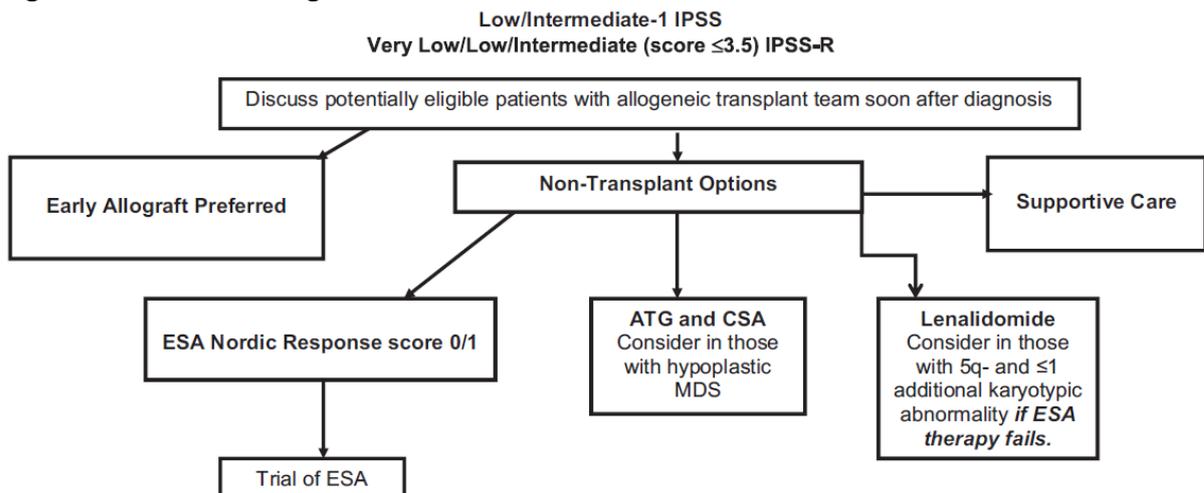
Although their use in high-risk MDS cannot be recommended, the results are promising for TPO-RA with platelet responses in low or intermediate-1 risk MDS (47–65%).^{24,31} TPO-RA are not currently licenced for use in MDS and although these agents should ideally be accessed within clinical trials, the overall safety data now with longer follow-up is reassuring.

5. Sekeres MA, Maciejewski JP, List AF, Steensma DP, Artz A, Swern AS, et al. Perceptions of disease state, treatment outcomes, and prognosis among patients with myelodysplastic syndromes: results from an internet-based survey. *Oncologist*. 2011;16:904–11.
6. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtkamp K, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*. 2011;96:1433–40.
7. Wood EM, Mc Quilten ZK. Outpatient transfusions for myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020:167–74.
8. Evers D, Middelburg RA, de Haas M, Zalpuri S, de Vooght KMK, van de Kerkhof D, et al. Red-blood-cell alloimmunisation in relation to antigens' exposure and their immunogenicity: a cohort study. *Lancet Haematol*. 2016;3:e284–e292.
9. Singhal D, Kutyna MM, Chhetri R, Wee LYA, Hague S, Nath L, et al. Red cell alloimmunization is associated with development of autoantibodies and increased red cell transfusion requirements in myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2017;102:2021–9.
10. Lin Y, Saskin A, Wells RA, Lenis M, Mamedov A, Callum J, et al. Prophylactic RhCE and Kell antigen matching: impact on alloimmunization in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Vox Sang*. 2017;112:79–86.
11. British Committee for Standards in Haematology, Milkins H, Berryman C, Cantwell J, Elliott C, Haggas C, et al. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *British Committee for Standards in Haematology. Transfus Med*. 2013;23(1):3–35.
12. Foukaneli T, Kerr P, Bolton-Maggs PHB, Cardigan R, Coles A, Gennery A, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components. *Br J Haematol*. 2020;191(5):701–24.
13. Stauder R, Yu GE, Koinig KA, Bagguley T, Fenaux P, Symeonidis A, et al. Health-related quality of life in lower-risk MDS patients compared with age- and sex-matched reference populations: a European Leukemia-Net study. *Leukemia*. 2018;32:1380–92.
14. Mo A, McQuilten ZK, Wood EM, Weinkove R. Red cell transfusion thresholds in myelodysplastic syndromes: a clinician survey to inform future clinical trials. *Intern Med J*. 2017;47:695–8.
15. Stanworth SJ, Killick S, McQuilten ZK, Karakantza M, Weinkove R, Smethurst H, et al. Red cell transfusion in outpatients with myelodysplastic syndromes: a feasibility and exploratory randomised trial. *Br J Haematol*. 2020;189(2):279–90.
16. Phillips R, Hancock B, Graham J, Bromham N, Jin H, Berendse S. Prevention and management of neutropenic sepsis in patients with cancer: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2012;345:e5368.
17. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007;356:348–59.
18. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36:3043–54.
19. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassej SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2017;176:365–94.
20. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2015;162:205–13.
21. Sagmeister M, Oec L, Gmur J. A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. *Blood*. 1999;93:3124–6.
22. Desborough M, Estcourt LJ, Chaimani A, Doree C, Hopewell S, Trivella M, et al. Alternative agents versus prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in patients with thrombocytopenia due to chronic bone marrow failure: a network meta-analysis and systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD012055.
23. Dickinson M, Cherif H, Fenaux P, Mittelman M, Verma A, Portella MSO, et al. Azacitidine with or without eltrombopag for first-line treatment of intermediate- or high-risk MDS with thrombocytopenia. *Blood*. 2018;132:2629–38.
24. Fenaux P, Muus P, Kantarjian H, Lyons RM, Larson RA, Sekeres MA, et al. Romiplostim monotherapy in thrombocytopenic patients with myelodysplastic syndromes: long-term safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2017;178:906–13.

25. Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P, Sekeres MA, Szer J, Platzbecker U, et al. Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *Cancer*. 2014;120:1838–46.
26. Greenberg PL, Garcia-Manero G, Moore M, Damon L, Roboz G, Hu K, et al. A randomized controlled trial of romiplostim in patients with lower intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving decitabine. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:321–8.
27. Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, Becker PS, Boruchov A, Bowen D, et al. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J Clin Oncol*. 2010;28:437–44.
28. Mittelman M, Platzbecker U, Afanasyev B, Grosicki S, Wong RSM, Anagnostopoulos A, et al. Eltrombopag for advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia and severe thrombocytopenia (ASPIRE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2018;5:e34–e43.
29. Wang ES, Lyons RM, Larson RA, Gandhi S, Liu D, Matei C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study evaluating the efficacy and safety of romiplostim treatment of patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome receiving lenalidomide. *J Hematol Oncol*. 2012;5:71.
30. Dodillet H, Kreuzer KA, Monsef I, Skoetz N. Thrombopoietin mimetics for patients with myelodysplastic syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD009883.
31. Oliva EN, Alati C, Santini V, Poloni A, Molteni A, Niscola P, et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. *Lancet Haematol*. 2017;4: e127–e136.

Management of low-risk MDS

Algorithm for the management of low-risk MDS



ATG, antithymocyte globulin; CSA, ciclosporin-A; ESA, erythropoiesis-stimulating agent; IPSS, International Prognostic Scoring System; MDS, myelodysplastic syndrome

Patients with IPSS Low and Intermediate-1 (or IPSS-R very low, low or intermediate with a score up to 3.5) MDS with symptomatic anaemia, or asymptomatic anaemia and Hb < 100 g/l and who fulfil the criteria for a high or intermediate predictive Nordic score for response should be considered for a trial of therapy with an ESA (1A).

For maximum benefit, ESA treatment should be started as soon as appropriate after diagnosis of MDS and before established transfusion dependence (for maximum benefit) (1B).

Patients should receive a maximum trial period of 24 weeks of therapy. This should comprise eight weeks at the starting dose of ESA, a further eight weeks at the higher doses, if required, and finally with the addition of G-CSF for a further eight weeks, before considering the patient to have failed ESA therapy (2B).

Patients achieving a complete or partial erythroid response by accepted criteria should continue on long-term therapy at the minimum dose of ESA required to maintain the response or until the response is lost (2B).

The haemoglobin concentration should not be allowed to rise above 120 g/l (2C).

Erythropoiesis-stimulating agents

It is only recently that randomised controlled trials for erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) have been performed in the EU^{32,33} and these have led to the European licence of EPO-a (Eprex), but not darbepoetin (Aranesp), for the treatment of symptomatic anaemia (haemoglobin \leq 100 g/l) in adults with IPSS Low- or INT-1 primary MDS who have low serum EPO levels ($<$ 200 iu/l). There is a suggestion of survival advantage for responders to ESA therapy, especially if they are non-transfused prior to starting ESA,^{34–36} and improvements in global QoL scores for responders.^{32,37,38}

Who should be offered ESA therapy? ESA therapy is considered first-line standard of care for appropriately selected low-risk MDS patients who should have pretreatment variables that predict a response. The validated Nordic score, shown in Table I, has been widely used.³⁷ An alternative model is the ITACA scoring system³⁹ As the Nordic model more effectively identifies likely non-responders, it remains the preferred model.

ESA therapy should be considered in patients with low or INT-1 IPSS (or IPSS-R very low, low or intermediate with a risk score of up to 3.5), in the context of symptomatic anaemia and Hb $<$ 100 g/l. If patients are symptomatic from anaemia at a higher Hb, then starting an ESA is at the clinician's discretion. Patients should fulfil criteria predictive of response by the Nordic score (score 0–1). There are data to suggest that starting ESA therapy within six months of diagnosis improves response rates and delays the onset of transfusions (80 vs 35 months).^{34,40} Patients with higher-risk MDS should not generally be considered for ESA therapy because of poor responses, short survival and the likely use of hypomethylating agents and stem cell transplantation, which require red cell transfusion support.

Initial treatment

Treatment should be initiated with EPO-a or darbepoetin alone in all patients. The recommended starting dose for EPO-a is 30 000–40 000 units subcutaneous once weekly for eight weeks (mds-europe.eu).^{32,41} If there is no response at eight weeks, the dose can be increased to a maximum dose of 60 000 units/week (divided over one or two doses) for a further eight weeks. Doses of $>$ 60 000 units/week are not supported by scientific evidence. The starting dose for darbepoetin should be 300 μ g once every 14 days or 150 μ g once every seven days (mds-europe.eu).^{42,43} This can be increased after eight weeks in non-responders to a maximum of 300 μ g per week for a further eight weeks.⁴⁴ The starting dose in the randomised Phase 3 study³³ was 500 μ g once every three weeks. However, 81% of patients had an increase in the dose to 500 μ g every two weeks in the open-label period leading to a higher erythroid response. The starting dose of EPO-a or darbepoetin in low body weight with stable anaemia and always in the case of reduced renal function should be lower (mds-europe.eu).

Finally, it is recommended that all patients receive incremental therapy with ESA alone for 16 weeks, as above, and G-CSF is then added to the higher dose in all non-responders for a final eight-week trial.^{45,46} G-CSF should be given to approximately double the starting white cell count (WBC) if $<$ 1.5 \times 10⁹/l, or keep the WBC in the range 6–10 \times 10⁹/l. A starting dose of 300 μ g per week or in 2/3 divided doses, rising to 300 μ g three times per week in non-responders, is appropriate. However, the dosing regimen should be tailored to individual patients according to need and response. Response monitoring, criteria for response and long-term therapy. Response criteria for defining response³⁷ are as follows:

- Complete erythroid response: achievement of Hb $>$ 115 g/l and transfusion independence.
- Partial erythroid response: $>$ 20 g/l increment in Hb and transfusion independence, but Hb remains $<$ 115 g/l.

Some patients may achieve potentially beneficial longer gaps between transfusions, although this is not a formally recognised response criterion.

The risk of thrombosis in MDS patients responding to darbepoetin has been estimated at 2%⁴² and between 0.3 and 1.1% in meta-analysis.⁴⁵ However, in the randomised trial of EPO-a there were no grade 3–4 thrombo-embolic or stroke episodes in 85 treated patients.³² In the darbepoetin randomized controlled trial,³³ 24 weeks of darbepoetin produced no new safety signals and only one thromboembolic event (PE) in the darbepoetin group. Although the risk of thrombosis is low, it seems appropriate to temporarily interrupt ESA therapy if there is a rapid rise in haematocrit, or if the Hb rises above 120 g/l. Lower doses can then be introduced with careful monitoring of response parameters.

Response monitoring, criteria for response and long-term therapy

Response criteria for defining response³⁷ are as follows:

- Complete erythroid response: achievement of Hb > 115 g/l and transfusion independence.
- Partial erythroid response: >20 g/l increment in Hb and transfusion independence, but Hb remains <115 g/l.

Some patients may achieve potentially beneficial longer gaps between transfusions, although this is not a formally recognised response criterion.

The risk of thrombosis in MDS patients responding to darbepoetin has been estimated at 2%⁴² and between 0.3 and 1.1% in meta-analysis.⁴⁵ However, in the randomised trial of EPO-a there were no grade 3–4 thrombo-embolic or stroke episodes in 85 treated patients.³² In the darbepoetin randomized controlled trial,³³ 24 weeks of darbepoetin produced no new safety signals and only one thromboembolic event (PE) in the darbepoetin group. Although the risk of thrombosis is low, it seems appropriate to temporarily interrupt ESA therapy if there is a rapid rise in haematocrit, or if the Hb rises above 120 g/l. Lower doses can then be introduced with careful monitoring of response parameters.

32. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin-alpha in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia*. 2018;32:2648–58.
33. Platzbecker U, Symeonidis A, Oliva EN, Goede JS, Delforge M, Mayer J, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2017;31:1944–50.
34. Garelius HKG, Johnston WT, Smith AG, Park S, de Swart L, Fenaux P, et al. Erythropoiesis-stimulating agents significantly delay the onset of a regular transfusion need in nontransfused patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *J Intern Med*. 2017;281:284–99.
35. Jädersten M, Malcovati L, Dybedal I, Giovanni Della Porta M, Invernizzi R, Montgomery SM, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2008;26:3607–13.
36. Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood*. 2008;111:574–82.
37. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colonystimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol*. 2003;120:1037–46.
38. Nilsson-Ehle H, Birgegård G, Samuelsson J, Antunovic P, Astermark J, Garelius H, et al. Quality of life, physical function and MRI T2* in elderly low-risk MDS patients treated to a haemoglobin level of ≥ 120 g/L with darbepoetin alfa +/- filgrastim or erythrocyte transfusions. *Eur J Haematol*. 2011;87:244–52.
39. Buckstein R, Balleari E, Wells R, Santini V, Sanna A, Salvetti C, et al. ITACA: a new validated international erythropoietic stimulating agent-response score that further refines the predictive power of previous scoring systems. *Am J Hematol*. 2017;92:1037–46.
40. Park S, Kelaidi C, Sapena R, Vassilieff D, Beyne-Rauzy O, Coiteux V, et al. Early introduction of ESA in low risk MDS patients may delay the need for RBC transfusion: a retrospective analysis on 112 patients. *Leuk Res*. 2010;34:1430–6.
41. Garypidou V, Verrou E, Vakalopoulou S, Perifanis V, Tziomalos K, Venizelos I. Efficacy of a single, weekly dose of recombinant erythropoietin in myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2003;123:958.
42. Gabrilove J, Paquette R, Lyons RM, Mushtaq C, Sekeres MA, Tomita D, et al. Phase 2, single-arm trial to evaluate the effectiveness of darbepoetin alfa for correcting anaemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2008;142:379–93.
43. Giraldo P, Nomdedeu B, Loscertales J, Requena C, de Paz R, Tormo M, et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2006;107:2807–16.
44. Mannone L, Gardin C, Quarre MC, Bernard JF, Vassilieff D, Ades L, et al. High-dose darbepoetin alpha in the treatment of anaemia of lower risk myelodysplastic syndrome results of a phase II study. *Br J Haematol*. 2006;133:513–9.
45. Park S, Fenaux P, Greenberg P, Mehta B, Callaghan F, Kim C, et al. Efficacy and safety of darbepoetin alpha in patients with myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2016;174:730–47.
46. Park S, Greenberg P, Yucel A, Farmer C, O'Neill F, De Oliveira BC, et al. Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review. *Br J Haematol*. 2019;184:134–60.

Iron chelation in MDS

All suitable lower-risk patients (IPSS low and intermediate-1; IPSS-R low and very low) should be considered for iron chelation therapy at the time they have received 20 units of red cells, or when the ferritin is more than 1 000 lg/l (1B).

Iron chelation therapy should be considered in patients prior to stem cell transplant, if time allows (2C).

Expert opinion is that deferasirox (although only licensed second line in MDS) is the drug of choice based on tolerability, compliance and mature safety data (2C).

Deferiprone is not routinely recommended in MDS (2C).

Iron chelation therapy with deferasirox should be stopped if the ferritin falls below 500 lg/l and desferrioxamine should be stopped if the ferritin falls below 1 000 lg/l (2C).

Patients with MDS are at risk of developing iron overload from transfusion of red cells where iron build-up is inevitable (one unit of red blood cells delivers 200–250 mg iron), and there is also increased intestinal absorption of iron driven by ineffective erythropoiesis,⁴⁸ mostly relevant to MDSRS. Excessive iron ultimately leads to secondary end organ damage and cardiac disease remains the main non-leukaemic cause of death in MDS.^{49,50}

Iron overload is associated with adverse outcome in MDS.

Retrospective studies have shown that OS is significantly shorter in transfusion-dependent MDS patients either through cardiac deaths, hepatic cirrhosis^{51,50} or increased leukaemic progression.⁵⁰ The European LeukemiaNet MDS Registry showed that the risk of death in transfusion-dependent patients with detectable labile plasma iron levels is independent of risk of disease progression.⁵² Iron overload also increases transplant-related mortality in haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in MDS patients⁵³ and total transfusion burden implied a worse prognosis in a European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) study.⁵⁴

Measuring iron loading

Routine estimations of iron loading can be made by serial monitoring of ferritin and tracking of red cell units transfused. However, there is little correlation between units transfused, or serum ferritin, and the degree of organ iron deposition.

Magnetic resonance imaging (MRI) for R2 (liver proton relaxation rate),⁵⁵ or cardiac and liver T2* assessments⁵⁶ can be used to help quantify hepatic and cardiac iron loading and its impact on organ function.

Iron chelation can improve natural history

Effective iron chelation may improve haemopoiesis. The EPIC study⁵⁷ and the GIMEMA group⁵⁸ showed an International Working Group (IWG) erythroid response in 15–25% of patients although median response duration was only eight weeks in the EPIC study. Platelet and neutrophil responses were also reported.

Desferrioxamine has been shown to lower cardiac iron assessed by MRI measurements⁵⁹ and deferasirox has been shown to improve alanine transaminase (ALT) levels.⁶⁰ A German registry study showed that chelation therapy improved survival in almost 200 transfused lower-risk MDS patients,⁶¹ supported by prospective data from the EUMDS registry.⁶² Furthermore, it is now accepted that iron chelation prior to HSCT in congenital anaemia can improve transplant-related mortality.⁵³ Although this is not yet proven to be the case in haematological neoplasms including MDS, a recent EBMT joint expert panel recommended chelation in patients who have received more than 20 units of blood prior to HSCT.⁶³

Choice of iron chelator

Desferrioxamine remains the most efficient iron chelator available and is given subcutaneously in overnight infusions, which may decrease the labile iron pool. However, many patients find it uncomfortable and cumbersome, reporting QoL issues. Deferasirox and deferiprone are given orally and are generally well tolerated, although deferiprone is associated with agranulocytosis in around 4% of patients. Deferiprone should not be used routinely in patients with MDS, and only after careful consideration with a haematologist experienced in treating MDS. It should be undertaken with very careful monitoring (weekly blood counts), and should not be used where the baseline neutrophils are $<1.5 \times 10^9/l$. Deferasirox is the only iron chelator currently licensed for use in MDS patients with proven reduction in labile iron and improved haemopoiesis in some patients.^{57,64}

Discussion of recommendations

Iron chelation in lower-risk MDS patients. It is recommended that all suitable lower-risk patients (IPSS low and intermediate-1; IPSS-R low and very low) should be considered for iron chelation therapy around the time they have received 20 units of red cells, or when the ferritin is more than 1 000 lg/l. Patients should have ferritin levels measured every 12 weeks and have ophthalmological and auditory examinations before commencing therapy and annually while on treatment. Iron chelation with deferasirox should be stopped if the ferritin falls below 500 lg/l and desferrioxamine should be stopped if the ferritin falls below 1 000 lg/l.

Iron chelation in higher-risk MDS patients

Patients who are considered suitable for HSCT should have iron levels monitored and iron chelation therapy given prior to transplant, if time allows.

Drug recommendations

Deferasirox is only licensed second line (after desferrioxamine) for the treatment of chronic iron overload due to blood transfusions in patients with anaemia, such as MDS. However, real-world experience is that deferasirox is better tolerated, compliance is far superior and safety data are now mature. For these reasons, expert opinion is that deferasirox is the drug of choice for transfusion-related iron overload in patients with MDS. Desferrioxamine remains an option in those resistant to or intolerant of deferasirox. The two drugs may be combined in exceptional circumstances with heavy cardiac iron overload, but only under the supervision of a haematologist experienced in MDS treatment, although there are no data to support the combination.

There is no contra-indication to the use of iron chelation in combination with other disease-modulating treatments such as lenalidomide or azacitidine.

48. Weintraub LR, Conrad ME, Crosby WH. Regulation of the intestinal absorption of iron by the rate of erythropoiesis. *Br J Haematol.* 1965;11:432–8.
49. Della Porta MG, Malcovati L. Clinical relevance of extra-hematologic comorbidity in the management of patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica.* 2009;94:602–6.
50. Malcovati L, Porta MGD, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol.* 2005;23:7594–603.
51. Goldberg SL, Chen E, Corral M, Guo A, Mody-Patel N, Pecora AL, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol.* 2010;28:2847–52.
52. de Swart L, Reiniers C, Bagguley T, van Marrewijk C, Bowen D, Hellstrom-Lindberg E, et al. Labile plasma iron levels predict survival in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2018;103:69–79.
53. Großekathöfer M, Güclü ED, Lawitschka A, Matthes-Martin S, Mann G, Minkov M, et al. Ferritin concentrations correlate to outcome of hematopoietic stem cell transplantation but do not serve as biomarker of graft-versus-host disease. *Ann Hematol.* 2013;2:1121–8.
54. Cremers EMP, van Biezen A, de Wreede LC, Scholten M, Vitek A, Finke J, et al. Prognostic pre-transplant factors in myelodysplastic syndromes primarily treated by high dose allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective study of the MDS subcommittee of the CMWP of the EBMT. *Ann Hematol.* 2016;95:1971–8.
55. St. Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood.* 2005;105:855–61.
56. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J.* 2001;22:2171–9.
57. Gattermann N, Finelli C, Della Porta M, Fenaux P, Stadler M, Guerci-Bresler A, et al. Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2012;97:1364–71.
58. Angelucci E, Santini V, Di Tucci AA, Quaresmini G, Finelli C, Volpe A, et al. Deferasirox for transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes: safety, efficacy, and beyond (GIMEMA MDS0306 Trial). *Eur J Haematol.* 2014;92:527–36.
59. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Eiskjaer H, Baandrup U, Nielsen JL. Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with deferrrioxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood.* 2003;101:4632–9.
60. Gattermann N, Finelli C, Porta MD, Fenaux P, Ganser A, Guerci-Bresler A, et al. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res.* 2010;4:1143–50.

61. Neukirchen J, Fox F, Kundgen A, Nachtkamp K, Strupp C, Haas R, et al. Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy – a matched pair analysis of 188 patients from the Dusseldorf MDS registry. *Leuk Res.* 2012;36:1067–70.
62. Hoeks M, Yu GE, Langemeijer S, Crouch S, de Swart L, Fenaux P, et al. Impact of treatment with iron chelation therapy in patients with lower-risk lower myelodysplastic syndromes participating in the European MDS registry. *Haematologica.* 2019;105(3):640–51.
63. de Witte T, Bowen D, Robin M, Malcovati L, Niederwieser D, Yakoub-Agha I, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129:1753–62.
64. List AF, Baer MR, Steensma DP, Raza A, Esposito J, Martinez-Lopez N, et al. Deferasirox reduces serum ferritin and labile plasma iron in RBC transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol.* 2012;30:2134–9.

MDS associated with del(5q)

Patients with IPSS Low or INT-1 or IPSS-R with a score <3.5 and MDS with del(5q) and symptomatic anaemia and who fulfil the criteria for a high or intermediate predictive score for response, should be first considered for a trial of therapy with ESAs (1B).

For transfusion-dependent patients unsuitable for a trial of ESAs, and for non-responders and patients losing their response to ESAs, who have IPSS Low or INT-1 MDS with del(5q), consider treatment with lenalidomide 10 mg daily for 21 days repeated every 28 days after careful discussion with the patient about risk and benefit (1B).

Selected MDS patients with del(5q) and IPSS Low/INT-1 or IPSS-R with a score <3.5 may be candidates for allogeneic stem cell transplantation. These include lenalidomide-treated patients who fail to achieve transfusion independence, those losing their response, and patients with transfusion dependence not considered suitable for lenalidomide (2B).

Lenalidomide is not currently recommended for patients with del(5q) and bone marrow blasts >5% or multiple (complex) cytogenetic abnormalities in addition to del(5q) (neither of which fall into this diagnostic category) or patients with IPSS INT-2/high (2B).

MDS with isolated del(5q) is a distinct diagnostic entity that features macrocytic anaemia, normal or high platelet count, characteristic non-lobulated megakaryocytes and <5% bone marrow blasts. A single additional cytogenetic abnormality other than -7 or -7q is permitted within this diagnostic category. It is associated with female preponderance and has a relatively indolent natural history, with a median survival of six years in those with an IPSS score of 0.65. Independent predictors for OS include transfusion dependence, age and thrombocytopenia.⁶⁶

Responses of patients with del(5q) MDS to ESA are inferior to that seen in low-risk MDS patients lacking del(5q) (39% vs 52%).^{67,68} Nonetheless, given the established safety and efficacy data for ESA, ESA should be first-line therapy for symptomatic anaemia in lower-risk MDS patients with del(5q).

The MDS004 study compared lenalidomide with placebo in low and INT-1 transfusion-dependent MDS with del(5q); 58%, 42% and 6% of patients receiving lenalidomide 10 mg, 5 mg or placebo, respectively, achieved transfusion independence.⁶⁹ Cytogenetic responses were also seen in the lenalidomide treatment groups. Lenalidomide is licensed for transfusion-dependent low/INT-1 MDS with isolated del(5q) (with up to one abnormality other than -7/7q) and is recommended for NHS commissioning (NICE TA322) for such patients who have failed or are unresponsive to ESAs.

Concerns about the risk of progression to AML with lenalidomide have not been confirmed in retrospective studies,^{70,71} post-MDS-004 study monitoring,^{72,73} or a recent meta-analysis.⁷⁴ Rather, improved survival and reduced risk of transformation have been shown. Nonetheless, the MDS-004 study showed that progression to AML was 40% at five years compared to historically reported data of 20%. Follow-up studies have demonstrated that clonal evolution from existing or acquired TP53 mutations result in higher rates of AML transformation in del(5q) MDS patients.^{75–77} However, some TP53-mutated cases with del(5q) have durable (2–3 years) responses to lenalidomide. Thus, TP53 mutation is not a contra-indication to lenalidomide therapy, but requires careful discussion and monitoring in this subgroup. Thromboprophylaxis should be considered on an individual basis.

Selected patients may be candidates for allogeneic stem cell transplantation. Indications include:

- Intolerance to or unsuitable for lenalidomide.
- Lenalidomide-treated patients who fail to achieve transfusion independence.
- Those with TP53 mutation.

- Those with clonal or overt progression.
- Those with bone marrow fibrosis.

66. Germing U, Lauseker M, Hildebrandt B, Symeonidis A, Cermak J, Fenaux P, et al. Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): a multicenter study. *Leukemia*. 2012;26:1286–92.
67. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006;108:419–25.
68. Kelaidi C, Park S, Brechignac S, Mannone L, Vey N, Dombret H, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with 5q deletion before the lenalidomide era; the GFM experience with EPO and thalidomide. *Leuk Res*. 2008;32:1049–53.
69. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with low-/intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011;118:3765–76.
70. Ades L, Le Bras F, Sebert M, Kelaidi C, Lamy T, Dreyfus F, et al. Treatment with lenalidomide does not appear to increase the risk of progression in lower risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion. A comparative analysis by the Groupe Francophone des Myelodysplasies. *Haematologica*. 2012;97:213–8.
71. Kuendgen A, Lauseker M, List AF, Fenaux P, Giagounidis AA, Brandenburg NA, et al. Lenalidomide does not increase AML progression risk in RBC transfusion-dependent patients with low- or intermediate-1-risk MDS with del(5q): a comparative analysis. *Leukemia*. 2013;27:1072–9.
72. List AF, Bennett JM, Sekeres MA, Skikne B, Fu T, Shammo JM, et al. Extended survival and reduced risk of AML progression in erythroid-responsive lenalidomide-treated patients with lower-risk del(5q) MDS. [Erratum appears in *Leukemia*. 2015 Dec;29(12):2452; PMID: 26648407]. *Leukemia*. 2015;2014(28):1033–40.
73. Sanchez-Garcia J, Del Canizo C, Lorenzo I, Nomdedeu B, Luno E, de Paz R, et al. Multivariate time-dependent comparison of the impact of lenalidomide in lower-risk myelodysplastic syndromes with chromosome 5q deletion. *Br J Haematol*. 2014;166:189–201.
74. Lian XY, Zhang ZH, Deng ZQ, He PF, Yao DM, Xu ZJ, et al. Efficacy and safety of lenalidomide for treatment of low-/intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with or without 5q deletion: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0165948.
75. Jadersten M, Saft L, Smith A, Kulasekararaj A, Pomplun S, Gohring G, et al. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del (5q) predict disease progression. *J Clin Oncol*. 2011;29:1971–9.
76. Lode L, Menard A, Flet L, Richebourg S, Loirat M, Eveillard M, et al. Emergence and evolution of TP53 mutations are key features of disease progression in myelodysplastic patients with lower-risk del(5q) treated with lenalidomide. *Haematologica*. 2018;103:e143–e146.
77. Scharenberg C, Giai V, Pellagatti A, Saft L, Dimitriou M, Jansson M, et al. Progression in patients with low- and intermediate-1-risk del(5q) myelodysplastic syndromes is predicted by a limited subset of mutations. *Haematologica*. 2017;102:498–508.

Allogeneic haematopoietic stem cell transplant in MDS

All transplant-eligible MDS patients should be discussed with a transplant physician at a MDT both at diagnosis and at disease progression (2B).

Additional prognostic factors such as transfusion burden, depth of cytopenias, cytogenetics and BM fibrosis should be assessed when considering the optimal timing of transplant for lower-risk MDS patients (2B).

Higher-risk MDS patients with >10% blasts may be considered for cytoreductive therapy or hypomethylating agents prior to transplant (2B).

Up-front transplant may be considered in patients with 5–10% blasts with slowly progressive disease or in those with a hypocellular or fibrotic BM (2B).

Transplant is not routinely recommended for patients with TP53 mutation in association with a complex monosomal karyotype due to poor outcomes (2B).

Eligibility for transplant should be guided by HCT-CI and EBMT risk score (2B).

Performance status and age should be used to inform choice of myeloablative or reduced-intensity conditioning (2B).

All transplant-eligible MDS patients should be discussed with a transplant physician at a MDT, both at diagnosis and with disease progression. The decision to transplant should be made on a case-by-case basis, evaluating patient, donor and disease factors known to influence transplant outcomes.¹⁰¹

Factors influencing timing and decision to transplant

Lower-risk MDS

The optimal time to transplant patients with lower-risk MDS remains an area of debate. Early transplant for the lowest-risk patients is generally not recommended due to subsequent reduction in life expectancy.^{102–104}

To help guide decision-making, particularly in the IPSS INT-1 group, the ELN/EBMT guidelines⁶³ recommend the use of other poor prognostic factors such as transfusion dependency (≥ 2 units of blood per month), significant cytopenias, e.g. platelet count $< 30 \times 10^9/l$, neutrophils $< 0.3 \times 10^9/l$, or very poor prognostic cytogenetics. Transfusion dependence, elevated ferritin and labile plasma iron levels correlate with increased transplant-related mortality (TRM) in MDS patients following transplantation.^{50,105–107}

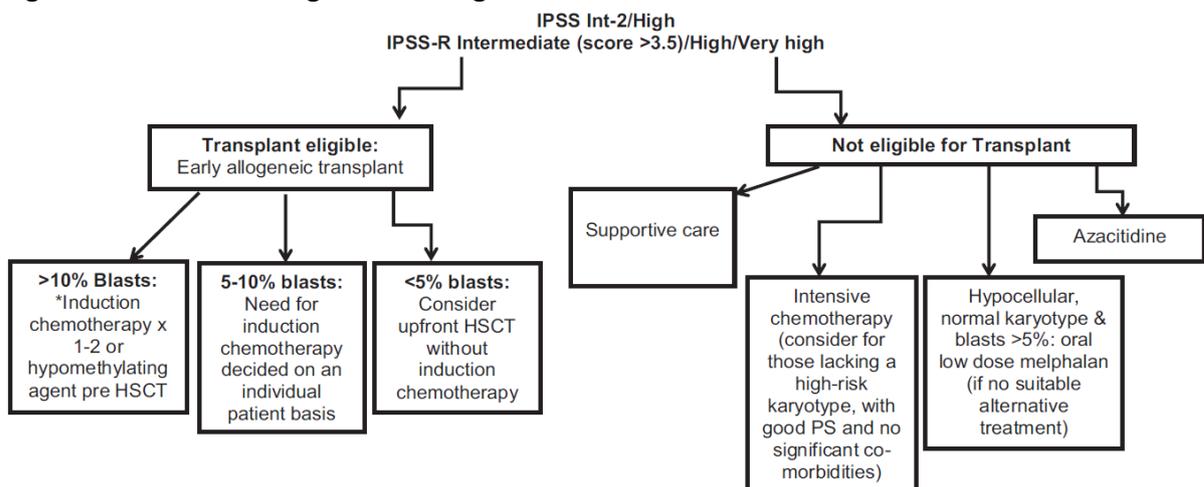
Transplant should be considered once the patient becomes transfusion-dependent, before iron overload occurs. However, if there is a delay to transplant then iron chelation should strongly be considered.

Patients with progressive disease such as increasing blast cells or acquisition of adverse cytogenetic abnormalities should be considered for transplant.⁶³ Therapy failures, for example to ESAs or lenalidomide, convey a worse prognosis and should prompt consideration of transplantation.^{108,109} Furthermore, patients with isolated del(5q) and an associated TP53 mutation have a worse prognosis and greater chance of failing lenalidomide therapy.^{75,77} Such patients should be considered for transplantation early in their disease course.¹¹⁰

Patients with MDS and severe bone marrow (BM) fibrosis experience worse outcomes following HSCT compared with mild/moderate fibrosis, or those lacking fibrosis.¹¹¹ As such, the presence of BM fibrosis should prompt early transplant consideration, ideally prior to progression to severe fibrosis.

Management of high-risk MDS

Algorithm for the management of high-risk MDS



IPSS, international prognostic scoring system; IPSS-R, IPSS-revised; HSCT, haematopoietic stem cell transplant; PS, performance status. *Where possible, patients should be offered entry into a clinical trial

High-risk patients NOT eligible for allogeneic transplant

Patients requiring treatment should be considered for any appropriate clinical trial.

In fit older patients lacking an adverse karyotype, the options of therapy with a hypomethylating agent versus intensive chemotherapy should be carefully discussed.

Where intensive chemotherapy outside a clinical trial is planned, standard AML induction regimens should be used (2B).

Azacitidine is the preferred hypomethylating agent and is recommended as first-line therapy for patients ineligible for stem cell transplant with IPSS Intermediate-2 and high-risk MDS (IPSS-R Intermediate (score >3.5)/high/very high-risk groups) or AML with 20–30% blasts. Grade 1A (on the basis of a single randomised control trial).

The recommended dose of azacitidine is 75 mg/m² daily for seven consecutive days but a 5–2–2 schedule (with a two-days weekend gap) is acceptable where it is not practical to offer seven consecutive days and outcomes with the two schedules appear comparable (2B).

Outcomes of patients treated with azacitidine in routine clinical practice show a considerably shorter OS than the pivotal clinical trial (12.4–18.9 months compared to 24.5 months). Patients should be made aware of this.

Responding patients should continue azacitidine while their response is maintained (1A).

The decision to stop or continue azacitidine in patients who fail to achieve any response after six cycles, but who have stable disease, is dependent upon clinician and patient preference (2B).

Patients failing therapy with hypomethylating agents should be considered for any appropriate clinical trial.

Intensive chemotherapy for patients ineligible for allogeneic HSCT

For patients not eligible for transplantation, intensive AML-style chemotherapy can be used in an attempt to achieve disease response and improve survival. Patients should be entered into clinical trials where possible. The advantages of intensive chemotherapy are the QoL improvement if complete remission (CR) is achieved, and the small possibility of long-term disease-free survival.

There have been reported cases of long-term survival (>4 years) in patients with high-risk MDS and lacking an unfavourable karyotype.⁸² However, older patients frequently have comorbidities, making intensive regimens less well tolerated. Overall, remission rates are lower (40–60%) than in de novo AML, remission duration is often shorter (median duration 10–12 months) and therapy-related complications of marrow aplasia (infection and haemorrhage) more frequent.^{82–85}

Analysis of 160 patients over the age of 60 years with high-risk MDS or AML showed an early death rate of 10% and an inability to deliver consolidation chemotherapy in 40 of the 96 (42%) patients who achieved CR.⁸⁴ Compared to those with a normal karyotype who had a median survival of 18 months, those with a high-risk karyotype (involving 3 or more unrelated abnormalities or chromosome 7 abnormality) had a median survival of four months. The largest study of intensive chemotherapy for high-risk MDS broadly supports these data.⁸⁶ For this reason, it is recommended that cytogenetic results are available before committing to intensive chemotherapy in older patients with MDS, as there is no evidence to suggest this delay in treatment would be detrimental.⁸⁷

Disease-modifying agents in high-risk MDS

Hypomethylating agents (azacitidine, decitabine) offer an alternative to intensive treatment in high-risk MDS. They are not curative but may result in transfusion independence, improved QoL and survival benefit and are well tolerated in the elderly and in patients with comorbidities.

Azacitidine is recommended by NICE and the Scottish Medicines Consortium as a treatment option for adult patients with MDS not eligible for HSCT (IPSS INT-2 or High) and for AML with 20–30% blasts and lineage dysplasia. The recommended dose is 75 mg/m² for seven consecutive days, repeated at 28-day intervals.

The AZA001 study⁸⁸ showed that azacitidine significantly increased OS compared to conventional-care regimens (median OS 24.5 vs 15.0 months).⁸⁸ Azacitidine also resulted in haematological responses; 45% of patients became transfusion-independent compared to 11% receiving conventional care. In a subgroup analysis of patients ≥75 years, azacitidine also significantly improved two-year OS compared to conventional care (55% vs 15%), suggesting that this is the treatment of choice in older higher-risk MDS patients with good performance status.⁸⁹

Even patients with poor-prognosis cytogenetic profiles may benefit from azacitidine treatment.⁹⁰ Reliable molecular predictors of response have not been identified, although patients with poor-prognosis

indicators, including TP53 mutations, may respond. However, the presence of increasing numbers of mutations may be associated with a lower likelihood of response.⁹¹

Practical guidance for the delivery of azacitidine has been published.⁹² Patients who receive less than six cycles or who fail to respond after six cycles have poor outcomes.^{93,94} In the absence of progression and where azacitidine is tolerated, a minimum of six courses is recommended, with continued therapy for as long as response is maintained. Patients should have a marrow examination before starting treatment, after six courses (to assess response) and subsequently at clinician discretion should disease progression be suspected. In selected younger patients who achieve a CR with azacitidine and have good performance status, the option of HSCT should be re-visited.

Ongoing studies are exploring the combination of azacitidine with other agents in high-risk MDS.

The benefits of azacitidine have largely (but not uniformly) been confirmed in 'real-world' studies. However, OS in four large data sets has not matched that reported in the original pivotal trial.⁸⁸ The Canadian, Spanish and French Groups reported OS for azacitidine-treated patients with higher-risk MDS of 12.4, 13.4 and 13.5 months, respectively.⁹³⁻⁹⁵

Alternative dosing schedules for azacitidine include 75 mg/m² for five days, no treatment for two days, and two further days of treatment (5-2-2); 50 mg/m² on a 5-2-5 schedule or 75 mg/m² for five days.⁹⁶

In the Canadian real-world study of high-risk patients there was no difference in OS for patients treated with azacitidine for seven consecutive days compared with the 5-2-2 regimen,⁹⁴ and this is strongly preferred as the closest practical alternative if the licensed seven-day regimen is impractical.

Two Phase III studies comparing decitabine (15 mg/m² IV eight-hourly for three days every six weeks) with best supportive care in MDS have shown that some patients achieve CR, partial remission or haematological improvement. However, neither study showed significant improvement in OS.^{97,98} In the ADOPT Phase II study of patients receiving decitabine 20 mg/m² for five days every four weeks,⁹⁹ CRs/marrow CRs of 32% and red cell (33%) and platelet (40%) transfusion independence were observed. Median survival was 19.4 months.

No prospective randomised studies comparing azacitidine with decitabine have been reported in intermediate-2/high-risk MDS. Azacitidine is the preferred agent, and the only one approved for use in the UK.

Although low-dose cytarabine (LDAC) has activity in high-risk MDS, the superiority of azacitidine over LDAC in the AZA001 study renders LDAC therapy obsolete in high-risk MDS.

Low-dose oral melphalan therapy could be considered for selective use in a rare group of patients, namely those with an excess of blasts (>5%) in a hypocellular marrow with a normal karyotype, for whom no alternative active therapy is available and/or appropriate. The majority of such patients will achieve CR with typical remission duration of 12 months.¹⁰⁰ Re-treatment will usually achieve a second remission but for a shorter duration. At melphalan-refractory relapse, patients are usually chemotherapy-resistant.

Allogeneic haematopoietic stem cell transplant in MDS

All transplant-eligible MDS patients should be discussed with a transplant physician at a MDT both at diagnosis and at disease progression (2B).

Additional prognostic factors such as transfusion burden, depth of cytopenias, cytogenetics and BM fibrosis should be assessed when considering the optimal timing of transplant for lower-risk MDS patients (2B).

Higher-risk MDS patients with >10% blasts may be considered for cytoreductive therapy or hypomethylating agents prior to transplant (2B).

Up-front transplant may be considered in patients with 5-10% blasts with slowly progressive disease or in those with a hypocellular or fibrotic BM (2B).

Transplant is not routinely recommended for patients with TP53 mutation in association with a complex monosomal karyotype due to poor outcomes (2B).

Eligibility for transplant should be guided by HCT-CI and EBMT risk score (2B).

Performance status and age should be used to inform choice of myeloablative or reduced-intensity conditioning (2B).

All transplant-eligible MDS patients should be discussed with a transplant physician at a MDT, both at diagnosis and with disease progression. The decision to transplant should be made on a case-by-case basis, evaluating patient, donor and disease factors known to influence transplant outcomes.¹⁰¹

Factors influencing timing and decision to transplant

Lower-risk MDS

The optimal time to transplant patients with lower-risk MDS remains an area of debate. Early transplant for the lowest-risk patients is generally not recommended due to subsequent reduction in life expectancy.^{102–104}

To help guide decision-making, particularly in the IPSS INT-1 group, the ELN/EBMT guidelines⁶³ recommend the use of other poor prognostic factors such as transfusion dependency (≥ 2 units of blood per month), significant cytopenias, e.g. platelet count $< 30 \times 10^9/l$, neutrophils $< 0.3 \times 10^9/l$, or very poor prognostic cytogenetics. Transfusion dependence, elevated ferritin and labile plasma iron levels correlate with increased transplant-related mortality (TRM) in MDS patients following transplantation.^{50,105–107}

Transplant should be considered once the patient becomes transfusion-dependent, before iron overload occurs. However, if there is a delay to transplant then iron chelation should strongly be considered.

Patients with progressive disease such as increasing blast cells or acquisition of adverse cytogenetic abnormalities should be considered for transplant.⁶³ Therapy failures, for example to ESAs or lenalidomide, convey a worse prognosis and should prompt consideration of transplantation.^{108,109} Furthermore, patients with isolated del(5q) and an associated TP53 mutation have a worse prognosis and greater chance of failing lenalidomide therapy.^{75,77} Such patients should be considered for transplantation early in their disease course.¹¹⁰

Patients with MDS and severe bone marrow (BM) fibrosis experience worse outcomes following HSCT compared with mild/moderate fibrosis, or those lacking fibrosis.¹¹¹ As such, the presence of BM fibrosis should prompt early transplant consideration, ideally prior to progression to severe fibrosis.

Higher-risk MDS

Early allogeneic HSCT offers a survival advantage in higher-risk MDS and suitable patients should be referred promptly to a transplant centre.^{102–104,112} Inferior survival outcomes for patients with excess BM blasts ($> 5\%$) at the time of transplant have been reported.¹¹³ It remains unclear, however, whether cytorreduction prior to transplant improves outcomes (regardless of BM blast percentage) over up-front transplantation.¹¹⁴ In the absence of prospective data, patients with $> 10\%$ blasts may be considered for cytorreductive chemotherapy or hypomethylating agents (HMA) prior to transplant, particularly where immediate transplantation is not logistically possible.⁶³ Up-front transplantation should be considered where BM blasts are 5–10% in patients with slowly progressing disease, taking into account other patient- and disease-related factors. Patients with a hypocellular BM or presence of increased BM fibrosis with BM blasts up to 10% may also be considered for upfront transplant as prolonged cytopenia may occur with chemotherapy.

Induction chemotherapy vs HMA prior to allogeneic HSCT

Given the lack of available data from prospective, randomised trials, patients should be offered entry into a clinical trial, wherever possible. The ELN/EBMT support HSCT in suitable patients treated with HMA following attainment of CR.⁶³ However, emerging data from the VIDAZA ALLO study demonstrating early patient dropout due to treatment-related death or toxicity suggest that the number of HMA courses should be minimised.¹¹⁵ For patients receiving induction chemotherapy, prolonged cytopenia may result; treatment should ideally be delivered once a donor has been identified (if a delay to commencing therapy is deemed acceptable).

Patients with a complex karyotype are more likely to exhibit TP53 mutation, contributing to their poor prognosis and therefore we recommend that all patients with complex karyotype are screened for TP53 mutation.^{110,116,117} TP53 mutation is associated with resistance to conventional chemotherapy and early relapse.^{116,117} In contrast, comparable response rates are observed following treatment with hypomethylating agents for MDS patients with TP53 mutation or wild-type TP53.^{118–121} Patients with complex karyotype in the absence of TP53 mutation who require a reduction in blast count should be considered for clinical trials as there is no clear evidence to suggest whether intensive chemotherapy or HMA is better in this setting.¹²²

Choice of conditioning regimen

The RICMAC trial showed no statistically significant difference in OS, relapse-free survival (RFS) or cumulative incidence of relapse at two years with reduced-intensity conditioning (RIC) or myeloablative conditioning (MAC).¹³⁰ A similar prospective trial demonstrated higher relapse rates for RIC versus MAC (48.3% vs 13.5%, $P < 0.001$) leading to early trial closure.¹³¹ In keeping with ELN/EBMT guidance, high-risk

patients with good performance status, lacking in comorbidity, may be candidates for MAC, reserving RIC for older, less fit patients.⁶³

Management of relapse post transplant

Currently there are no standardised recommendations directing choice of therapy for relapse post HSCT and this is therefore not discussed further in this Guideline. Such patients may be best managed through accessing clinical trials where available.

50. Malcovati L, Porta MGD, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglio E, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol.* 2005;23:7594–603.
63. de Witte T, Bowen D, Robin M, Malcovati L, Niederwieser D, Yakoub-Agha I, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129:1753–62.
75. Jadersten M, Saft L, Smith A, Kulasekararaj A, Pomplun S, Gohring G, et al. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. *J Clin Oncol.* 2011;29:1971–9.
76. Lode L, Menard A, Flet L, Richebourg S, Loirat M, Eveillard M, et al. Emergence and evolution of TP53 mutations are key features of disease progression in myelodysplastic patients with lower-risk del(5q) treated with lenalidomide. *Haematologica.* 2018;103:e143–e146.
77. Scharenberg C, Giai V, Pellagatti A, Saft L, Dimitriou M, Jansson M, et al. Progression in patients with low- and intermediate-1-risk del(5q) myelodysplastic syndromes is predicted by a limited subset of mutations. *Haematologica.* 2017;102:498–508.
82. Wattel E, De Botton S, Luc Lai J, Preudhomme C, Lepelley P, Bauters F, et al. Long-term follow-up of de novo myelodysplastic syndromes treated with intensive chemotherapy: incidence of long-term survivors and outcome of partial responders. *Br J Haematol.* 1997;98:983–91.
83. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Faderl S, Jabbour E, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer.* 2006c;106:1090–8.
84. Knipp S, Hildebrand B, Kundgen A, Giagounidis A, Kobbe G, Haas R, et al. Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. *Cancer.* 2007;110:345–52.
85. Morita Y, Kanamaru A, Miyazaki Y, Imanishi D, Yagasaki F, Tanimoto M, et al. Comparative analysis of remission induction therapy for high-risk MDS and AML progressed from MDS in the MDS200 study of Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol.* 2010;91:97–103.
86. Kantarjian H, Beran M, Cortes J, O'Brien S, Giles F, Pierce S, et al. Long-term follow-up results of the combination of topotecan and cytarabine and other intensive chemotherapy regimens in myelodysplastic syndrome. *Cancer.* 2006;106:1099–109.
87. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, Advani AS, Copelan EA, Faderl S, et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood.* 2009;113:28–36.
88. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009;10:223–32.
89. Seymour JF, Fenaux P, Silverman LR, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, et al. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly (>= 75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;76:218–27.
90. Ravandi F, Issa JP, Garcia-Manero G, O'Brien S, Pierce S, Shan J, et al. Superior outcome with hypomethylating therapy in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome and chromosome 5 and 7 abnormalities. *Cancer.* 2009;115:5746–51.
91. Montalban-Bravo G, Takahashi K, Patel K, Wang F, Xingzhi S, Nogueras GM, et al. Impact of the number of mutations in survival and response outcomes to hypomethylating agents in patients with myelodysplastic syndromes or myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Oncotarget.* 2018;9:9714–27.
92. Fenaux P, Bowen D, Gattermann N, Hellstrom-Lindberg E, Hofmann WK, Pfeilstocker M, et al. Practical use of azacitidine in higher-risk myelodysplastic syndromes: an expert panel opinion. *Leuk Res.* 2010;34:1410–6.
93. Bernal T, Martinez-Camblor P, Sanchez-Garcia J, de Paz R, Luno E, Nomdedeu B, et al. Effectiveness of azacitidine in unselected high-risk myelodysplastic syndromes: results from the Spanish registry. *Leukemia.* 2015;29:1875–81.
94. Mozessohn L, Cheung MC, Fallahpour S, Gill T, Maloul A, Zhang L, et al. Azacitidine in the 'real-world': an evaluation of 1101 higher-risk myelodysplastic syndrome/low blast count acute myeloid leukaemia patients in Ontario, Canada. *Br J Haematol.* 2018;181:803–15.

95. Itzykson R, Thepot S, Quesnel B, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, Turlure P, et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood*. 2011;117:403–11.
96. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, Gersh RH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacytidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2009;27:1850–6.
97. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, Bennett JM, Albitar M, DiPersio J, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer*. 2006b;106:1794–803.
98. Lubbert M, Suci S, Baila L, Ruter BH, Platzbecker U, Giagounidis A, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29:1987–96.
99. Steensma DP, Baer MR, Slack JL, Buckstein R, Godley LA, Garcia-Manero G, et al. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:3842–8.
100. Omoto E, Deguchi S, Takaba S, Kojima K, Yano T, Katayama Y, et al. Low-dose melphalan for treatment of high-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 1996;10:609–14.
101. Shaffer BC, Ahn KW, Hu ZH, Nishihori T, Malone AK, Valcarcel D, et al. Scoring system prognostic of outcome in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2016;34:1864–71.
102. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, Deeg HJ, Perez WS, Anasetti C, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004;104:579–85.
103. Della Porta MG, Jackson CH, Alessandrino EP, Rossi M, Bacigalupo A, van Lint MT, et al. Decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome stratified according to the revised International Prognostic Scoring System. *Leukemia*. 2017;31:2449–57.
104. Koreth J, Pidala J, Perez WS, Deeg HJ, Garcia-Manero G, Malcovati L, et al. Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: an international collaborative decision analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31:2662–70.
105. Alessandrino EP, Porta MG, Malcovati L, Jackson CH, Pascutto C, Bacigalupo A, et al. Optimal timing of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol*. 2013;88:581–8.
106. Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood*. 2007;109:4586–8.
107. Wermke M, Eckoldt J, Gotze KS, Klein SA, Bug G, de Wreede LC, et al. Enhanced labile plasma iron and outcome in acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome after allogeneic haemopoietic cell transplantation (ALLIVE): a prospective, multicentre, observational trial. *Lancet Haematol*. 2018;5:e201–e210.
108. Park S, Hamel JF, Toma A, Kelaidi C, Thepot S, Campelo MD, et al. Outcome of lower-risk patients with myelodysplastic syndromes without 5q deletion after failure of erythropoiesis-stimulating agents. *J Clin Oncol*. 2017;35:1591–7.
109. Jabbour EJ, Garcia-Manero G, Strati P, Mishra A, Al Ali NH, Padron E, et al. Outcome of patients with low-risk and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome after hypomethylating agent failure: a report on behalf of the MDS Clinical Research Consortium. *Cancer*. 2015;121:876–82.
110. Bejar R, Stevenson KE, Caughey B, Lindsley RC, Mar BG, Stojanov P, et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32:2691–8.
111. Kroger N, Zabelina T, van Biezen A, Brand R, Niederwieser D, Martino R, et al. Allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis. *Haematologica*. 2011;96:291–7.
112. Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Hildebrandt B, Haas R, Gattermann N, et al. Myelodysplastic syndromes in patients younger than age 50. *J Clin Oncol*. 2006;24:5358–65.
113. Lim Z, Brand R, Martino R, van Biezen A, Finke J, Bacigalupo A, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:405–11.
114. Schroeder T, Wegener N, Lauseker M, Rautenberg C, Nachtkamp K, Schuler E, et al. Comparison between upfront transplantation and different pretransplant cytoreductive treatment approaches in patients with high-risk myelodysplastic syndrome and secondary acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(8):1550–9.

115. Kroeger N, Sockel K, Wolschke C, Bethge W, Schlenk RF, Wolf D, et al. Prospective multicenter phase 3 study comparing 5-azacytidine (5-Aza) induction followed by allogeneic stem cell transplantation versus continuous 5-Aza according to donor availability in elderly MDS patients (55–70 years) (VidazaAllo study). *Blood*. 2018;132(Suppl. 1):208.
116. Rucker FG, Schlenk RF, Bullinger L, Kayser S, Teleanu V, Kett H, et al. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood*. 2012;119:2114–21.
117. Sallman DA, Komrokji R, Vaupel C, Cluzeau T, Geyer SM, McGraw KL, et al. Impact of TP53 mutation variant allele frequency on phenotype and outcomes in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2016;30:666–73.
118. Bally C, Ades L, Renneville A, Sebert M, Eclache V, Preudhomme C, et al. Prognostic value of TP53 gene mutations in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia treated with azacitidine. *Leuk Res*. 2014;38:751–5.
119. Kulasekararaj AG, Smith AE, Mian SA, Mohamedali AM, Krishnamurthy P, Lea NC, et al. TP53 mutations in myelodysplastic syndrome are strongly correlated with aberrations of chromosome 5, and correlate with adverse prognosis. *Br J Haematol*. 2013;160:660–72.
120. Muller-Thomas C, Rudelius M, Rondak IC, Haferlach T, Schanz J, Huberle C, et al. Response to azacitidine is independent of p53 expression in higher-risk myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2014;99:e179–e181.
121. Welch JS, Petti AA, Miller CA, Fronick CC, O’Laughlin M, Fulton RS, et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2016;375:2023–e36.
122. Damaj G, Duhamel A, Robin M, Beguin Y, Michallet M, Mohty M, et al. Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myelodysplasies. *J Clin Oncol*. 2012;30:4533–40.
130. Kroger N, Iacobelli S, Franke GN, Platzbecker U, Uddin R, Hubel K, et al. Dose-reduced versus standard conditioning followed by allogeneic stem-cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized phase III study of the EBMT (RICMAC Trial). *J Clin Oncol*. 2017;35:2157–64.
131. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2017;35:1154–61.

Bohlius J et al., 2019 [1].

Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents:
ASCO/ASH clinical practice guideline update

Zielsetzung/Fragestellung

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse nicht beschrieben, externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and the Cochrane Library were searched for randomized controlled trials (RCTs) and meta-analyses of RCTs from January 31, 2010, through May 14, 2018

LoE / GoR

- Recommendations reflect high, moderate, or low confidence that the recommendation reflects the net effect of a given course of action. The use of words like “must,” “must not,” “should,” and “should not” indicates that a course of action is recommended or not recommended for either most or many patients, but there is latitude for the treating physician to select other courses of action in individual cases.

Empfehlungen

Clinical question 1

To reduce the need for RBC transfusions, should ESAs be offered to patients who have chemotherapy-associated anemia?

Recommendation 1.1

Depending on clinical circumstances, ESAs may be offered to patients with chemotherapy-associated anemia whose cancer treatment is not curative in intent and whose HgB has declined to < 10 g/dL. RBC transfusion is also an option, depending on the severity of the anemia or clinical circumstances (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 1.2

ESAs should not be offered to patients with chemotherapy-associated anemia whose cancer treatment is curative in intent (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).

Clinical question 2

To reduce the need for RBC transfusions, should ESAs be offered to anemic patients with cancer who are not receiving concurrent myelosuppressive chemotherapy?

Recommendation 2.1

ESAs should not be offered to most patients with nonchemotherapy-associated anemia (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 2.2

ESAs may be offered to patients with lower-risk MDSs and a serum erythropoietin level ≤ 500 IU/L (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

In patients with MDS, one RCT evaluated the addition of epoetin beta to lenalidomide in 131 patients with RBC transfusion-dependent, low, or intermediate-1 risk (according to the International Prognostic Scoring System), ESA refractory, nondel(5q) MDS.²⁶ The combination of lenalidomide and epoetin beta increased the frequency of erythroid response relative to lenalidomide alone (39% v 23%; P = .04), but did not significantly affect duration of erythroid response (15 v 18 months; P = .64) or likelihood of transfusion independence (24% v 14%; P = .13). In subgroup analyses, patients with lower baseline serum erythropoietin levels had higher rates of erythroid response.

[...]

In patients with MDS, some studies suggest that patients with elevated baseline erythropoietin levels (> 500 IU/L) are unlikely to respond to ESA therapy.³⁷ Furthermore, a recent study has suggested that an even lower baseline erythropoietin level (< 200 IU/L) is associated with a better HgB response.³⁸ ESAs should be avoided in patients with MDS with elevated baseline erythropoietin levels (> 500 IU/L). Lower pretreatment RBC transfusion dependence (< 2 units per month) has also been associated with a higher likelihood of ESA response in patients with MDS.³⁹ Among the potential benefits of ESA therapy in patients

with MDS is avoidance of secondary hemochromatosis, particularly for lower risk patients who may have years of survival.

26. Toma A, Kosmider O, Chevret S, et al. Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion. *Leukemia*. 2016;30:897-905.
37. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: Significant effects on quality of life. *Br J Haematol*. 2003;120:1037-1046.
38. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin-a in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia*. 2018;32:2648-2658.
39. Hellström-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: Results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood*. 1998;92:68-75.

Clinical question 5

Among adult patients who receive an ESA for chemotherapy-associated anemia, do darbepoetin, epoetin beta and alfa originator, and currently available biosimilars of epoetin alfa differ with respect to safety or efficacy?

Recommendation 5

The Expert Panel considers epoetin beta and alfa, darbepoetin, and biosimilar epoetin alfa to be equivalent with respect to effectiveness and safety (Type: informal consensus; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

[...]

A retrospective study of patients with MDS and refractory anemia evaluated 46 patients treated with biosimilar epoetin alfa and 46 patients with originator epoetin alfa. Median time to reach an Hgb level > 12 g/dL was 10.5 weeks (range, 3 to 16 weeks) among patients treated with the biosimilar and 12 weeks (range, 4 to 18 weeks) among patients treated with the originator product.³¹

[...]

31. Giordano G, Mondello P, Tambaro R, et al. Biosimilar epoetin a is as effective as originator epoetin-a plus liposomal iron (Sideral®), vitamin B12 and folates in patients with refractory anemia: A retrospective real-life approach. *Mol Clin Oncol*. 2015;3:781-784.

Clinical question 6

Do ESAs increase the risk of thromboembolism?

Recommendation 6

ESAs increase the risk of thromboembolism, and clinicians should carefully weigh the risks of thromboembolism and use caution and clinical judgment when considering use of these agents (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Meta-analyses and individual RCTs consistently report a 50%^{1,2} to 75%^{16,25} increased risk of thromboembolism and vascular arterial events among patients receiving ESA therapy. The Expert Panel continues to urge caution in the use of ESAs for patients judged to be at increased risk for venous thromboembolism. Several risk scores for predicting venous thromboembolism have been developed; these are discussed in more detail in the ASCO guideline on venous thromboembolism.⁴² Special attention should be given to patients with multiple myeloma who are being treated with thalidomide or lenalidomide and doxorubicin or corticosteroids since they are at particularly increased thrombotic risk.⁴³ There are no data from RCTs investigating concomitant use of anticoagulants or aspirin to lessen this risk.

1. Grant MD, Piper M, Bohlius J, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews: Epoetin and Darbepoetin for Managing Anemia in Patients Undergoing Cancer Treatment: Comparative Effectiveness Update.

Comparative Effectiveness Review No. 113 (AHRQ Publication No. 13-EHC077-EF). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

2. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD003407.

16. Gao S, Ma JJ, Lu C. Venous thromboembolism risk and erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of cancer-associated anemia: A meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35:603-613.

25. Zhan P, Wang Q, Qian Q, et al. Risk of venous thromboembolism with the erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) for the treatment of cancer-associated anemia: A meta-analysis of randomized control trials. *Linchuang Zhongliuxue Zazhi.* 2012;1:19.

42. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31:2189-2204.

43. Bennett CL, Angelotta C, Yarnold PR, et al. Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *JAMA.* 2006;296: 2558-2560.

Clinical question 9

Among adult patients with chemotherapy-associated anemia who do not respond to ESA therapy (<1 to 2 g/dL increase in HgB or no decrease in transfusion requirements), does continuation of ESA therapy beyond 6 to 8 weeks provide a benefit?

Recommendation 9

ESAs should be discontinued in patients who do not respond within 6 to 8 weeks. Patients who do not respond to ESA treatment should be reevaluated for underlying tumor progression, iron deficiency, or other etiologies for anemia (Type: informal consensus; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).

Given the known harms of ESAs, the exposure to ESAs should be minimized. In patients who have received appropriate ESA dosing and who do not respond, ESAs should be stopped and not continued.

Clinical question 10

Among adult patients with chemotherapy-associated anemia, does iron supplementation concurrent with an ESA reduce transfusion requirements?

Recommendation 10

Iron replacement may be used to improve HgB response and reduce RBC transfusions for patients receiving ESA with or without iron deficiency. Baseline and periodic monitoring of iron, total iron-binding capacity, transferrin saturation, or ferritin levels is recommended (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak).

This recommendation changed from previous versions based on new information published after the last guideline. The Expert Panel believes that the use of iron supplementation in all patients receiving ESAs should be considered, independent of the iron status. This is based on evidence that iron supplementation reduces the risk for RBC transfusion. Additionally, in patients with evidence of iron deficiency, the cause of the deficiency should be investigated and corrected.

Oral and IV iron formulations are both acceptable options for iron supplementation. Choice of agents depends on patient and doctor preferences, formulation availability, cost, and comorbidities. IV iron preparations have the advantage of being able to deliver larger amounts of elemental iron in a single application and may also be more adequate in patients with poor oral intake or absorption problems. They have the disadvantages of being associated with more serious systemic reactions and higher costs. There is some limited evidence that IV iron is superior to oral iron based on improvement in HgB level. However, the results were not consistent across all other hematologic outcomes, and the quality of adverse outcomes reporting was poor.^{15,20,22} Safety has been better studied in a systematic review and meta-analysis in patients with CKD, which showed no difference in mortality or serious adverse events in patients receiving intravenous iron, although there were more episodes of hypotension with IV iron.⁴⁴

15. Gafter-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia—systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Oncol.* 2013;52:18-29.
20. Mhaskar R, Wao H, Miladinovic B, et al. The role of iron in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients receiving erythropoiesis-stimulating agents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD009624.
22. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Addition of iron to erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: A meta-analysis of randomized trials. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138:179-187.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2020 [4].

S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen; Langversion 1.3

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Therapieempfehlungen der Supportiven Therapie bei onkologischen Patienten

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

LoE/GoR

- Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford & GRADE

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll
B	Empfehlung	Sollte
0	Empfehlung offen	Kann

Tabelle 6: Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Empfehlungen

Myelodysplastisches Syndrom (MDS)

4.17.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom, die eine palliative Chemotherapie erhalten, sollte keine prophylaktische G-CSF Gabe erfolgen.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: (Ossenkoppele, van der Holt et al. 1999, Zwierzina, Suciú et al. 2005, Vehreschild, Bohme et al. 2014)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In einer Studie mit 65 Hoch-Risiko MDS Patienten, die Daunorubicin (30 mg/m², d1-3) und Cytarabin (200 mg/m², d 1-7) erhielten, wurde der prophylaktische G-CSF Einsatz geprüft. Schwere Infektionen (WHO III-IV) traten häufiger im G-CSF Arm auf als im Kontrollarm (30% versus 19%). Die Inzidenz der FN wurde nicht berichtet (Ossenkoppele, van der Holt et al. 1999).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2023)
am 09.01.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Myelodysplastic Syndromes"]
2	(myelodysplas* OR dysmyelopoie* OR GATA2 NEXT deficienc* OR (GATA NEXT 2 NEXT deficienc*) OR PNH):ti,ab,kw
3	(an*emia* AND (refractory OR sideroblast*)):ti,ab,kw
4	((paroxysmal OR nocturnal OR h*emoly*) AND (h*emoglobinuria)):ti,ab,kw
5	(marchiafava* OR stru*bing* OR strübing*):ti,ab,kw
6	{OR #1-#5}
7	#6 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 09.01.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	myelodysplastic syndromes[mh]
2	myelodysplas*[tiab] OR dysmyelopoie*[tiab] OR GATA2 deficienc*[tiab] OR GATA-2 deficienc*[tiab] OR PNH[ti]
3	(anemia*[tiab] OR anaemia*[tiab]) AND (refractory[tiab] OR sideroblast*[tiab])
4	(paroxysmal[tiab] OR nocturnal[tiab] OR hemoly*[tiab] OR haemoly*[tiab]) AND (haemoglobinuria[tiab] OR hemoglobinuria[tiab])
5	marchiafava*[tiab] OR struebing*[tiab] OR strubing*[tiab] OR Strübing[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion

#	Suchfrage
	<p> criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))))))) </p>
8	(#7) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 09.01.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	myelodysplastic syndromes[mh]
2	myelodysplas*[tiab] OR dysmyelopoie*[tiab] OR GATA2 deficienc*[tiab] OR GATA-2 deficienc*[tiab] OR PNH[ti]
3	(anemia*[tiab] OR anaemia*[tiab]) AND (refractory[tiab] OR sideroblast*[tiab])
4	(paroxysmal[tiab] OR nocturnal[tiab] OR hemoly*[tiab] OR haemoly*[tiab]) AND (haemoglobinuria[tiab] OR hemoglobinuria[tiab])
5	marchiafava*[tiab] OR struebing*[tiab] OR strubing*[tiab] OR Strübing[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
8	(#7) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 11.01.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, Djulbegovic B, Lustberg MB, Martino M, et al.** Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood Adv* 2019;3(8):1197-1210.
2. **DeFilipp Z, Ciurea SO, Cutler C, Robin M, Warlick ED, Nakamura R, et al.** Hematopoietic cell transplantation in the management of myelodysplastic syndrome: an evidence-based review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy Committee on practice guidelines. *Transplant Cell Ther* 2022 [Online ahead of print].
3. **Killick SB, Ingram W, Culligan D, Enright H, Kell J, Payne EM, et al.** British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2021;194(2):267-281.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen; S3-Leitlinie, Langversion 1.3 [online]. AWMF-Registernummer 032-054OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2022-B-338

Verfasser	
DGHO	
Datum der Erstellung	22. Februar 2023

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
<p>MyeloDysplaStische Neoplasien (MDS, seit der WHO-Klassifikation 2022 wird der Begriff „Myelodysplastische Neoplasien“ verwendet [1], allerdings die Abkürzung „MDS“ beibehalten) sind klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle, die durch Dysplasien von Blut- und Knochenmarkzellen mit hämatopoetischer Insuffizienz und erhöhtem Risiko der Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie (AML) gekennzeichnet sind [2].</p> <p>Die Indikation zum Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Faktoren bei Pat. mit MDS orientiert sich am Nordic Score. Kontraindikationen zum Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Faktoren sind eine schwer einstellbare, arterielle Hypertonie und eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile.</p> <p>Standard in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Neoplasien (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, ist die Gabe von Luspatercept.</p>
Fragestellung
Eine aktuelle Beratung für Studien und/oder für die Nutzenbewertung neuer Arzneimittel muss die geänderte WHO Klassifikation von 2022 berücksichtigen.

Stand des Wissens

Die MDS zählen mit einer Inzidenz von ca. 4-5/100.000 Einwohnern pro Jahr zu den häufigsten malignen hämatologischen Erkrankungen [3]. Im Alter über 70 Jahre steigt die Inzidenz auf >30/100.000 an. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 75 Jahren, Frauen sind etwas seltener betroffen als Männer.

Die traditionell den MDS zugeordneten Typen werden in der aktuellen WHO-Klassifikation in 2 große Gruppen eingeteilt, siehe Tabelle 1. Neben den reinen MDS wird eine Gruppe von gemischten myelodysplastisch-myeloproliferativen Neoplasien abgegrenzt. Der von der akuten Leukämie diskriminierende Blastenanteil liegt in Blut und Knochenmark bei 20%. Der bis 2022 alleinig anwendbare Prognosescore für die MDS (IPSS-R) umfasst jedoch weiterhin Patienten mit bis zu 30% Blasten [4]. Für eine klare Diagnosestellung und Therapieentscheidung beim MDS ist eine Chromosomenanalyse und ein Screening auf somatische Mutationen unerlässlich, weil nur damit die Prognose des Patienten so gut als möglich bestimmt werden kann.

Den Vorschlägen der WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2022 liegt ein neues Prinzip zugrunde, nämlich die Einteilung der MDS in morphologisch definierte und genetisch definierte Typen [1]. Zudem wurden drei neue MDS-Typen erstmals als eigenständige Entitäten definiert. Andere Typen wurden unverändert aus den alten WHO-Klassifikationen übernommen. Periphere Zellzahlen haben nun weniger Gewicht in der Klassifikation.

Tabelle 3: Klassifikation der MDS nach den Vorschlägen der WHO 2022 [1]

	Blastenanteil	Zytogenetik	Mutationen
Genetisch definierte MDS			
MDS mit niedrigen Blasten und isolierter Deletion (5q)	<5 % KM <2 % Blut	Deletion (5q) isoliert oder mit 1 anderen Anomalie außer Monosomie 7 oder Deletion (7q)	<i>SF3B1</i> , <i>TP53</i> möglich 2 Subtypen a) MDS del(5q) mit mono-allelischer <i>TP53</i> Mutation b) MDS del(5q) mit <i>SF3B1</i> Mutation
MDS mit niedrigen Blasten und <i>SF3B1</i> Mutation ¹	<5 % KM <2 % Blut	Keine Deletion (5q), keine Monosomie 7, kein komplex aberranter Karyotyp	Fast immer <i>SF3B1</i>
MDS mit bi-allelischer <i>TP53</i> Inaktivierung	Jeglicher	Typischerweise hoch komplex aberrant mit >3 Aberrationen	2 oder mehr <i>TP53</i> Mutationen oder 1 Mutation + Verlust der Kopienzahl von <i>TP53</i> ⁵
Morphologisch definierte MDS²			
<u>MDS mit niedrigen Blasten</u>			
MDS mit niedrigen Blasten ³	<5% KM <2% Blut		
MDS, hypoplastisch ⁴	<5% KM <2% Blut		

<u>MDS mit erhöhten Blasten</u>			
MDS mit erhöhten Blasten -1	5-9% KM, und/oder 2-4% Blut		
MDS mit erhöhten Blasten -2	10-19% KM und/oder 5-19% Blut		
MDS mit Fibrose	5-19% KM, und/oder 5-19% Blut		

¹ Nachweis von $\geq 15\%$ Ringsideroblasten kann den Nachweis einer SF3B1-Mutation ersetzen

² $\geq 10\%$ Dysplasiezeichen in mind. einer Zelllinie

³ 2 Typen: MDS mit niedrigen Blasten und single lineage dysplasia (MDS-O-SLD); MDS mit niedrigen Blasten und multi lineage dysplasia (MDS-O-MLD)

⁴ $\leq 25\%$ histologische Knochenmarkzellularität, altersadaptiert

⁵ Kopienzahlverlust entweder zytopogenetisch (durch Bänderungsanalyse oder FISH darstellbare 17p-Deletion) oder Kopienzahl-neutraler Verlust der Heterozygotie (darstellbar mittels Array-Analysen oder spez. NGS-Verfahren). Bei einer VAF von 50% oder höher besteht ebenfalls eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine biallelische TP53-Inaktivierung.

Bei Niedrigrisiko-MDS ist bei vielen MDS-Pat. aufgrund der geringgradigen Zytopenie zunächst eine „watch and wait“-Strategie ausreichend. Bei einem wesentlichen Teil der Fälle stellt jedoch die Anämie die häufigste Indikation zum Therapiebeginn dar. Eine Anämie führt vor allem bei älteren Pat. zu Fatigue, zu erhöhter Sturzhäufigkeit mit Frakturgefahr, zu verminderter Kognition und Lebensqualität sowie zu einem verkürzten Überleben.

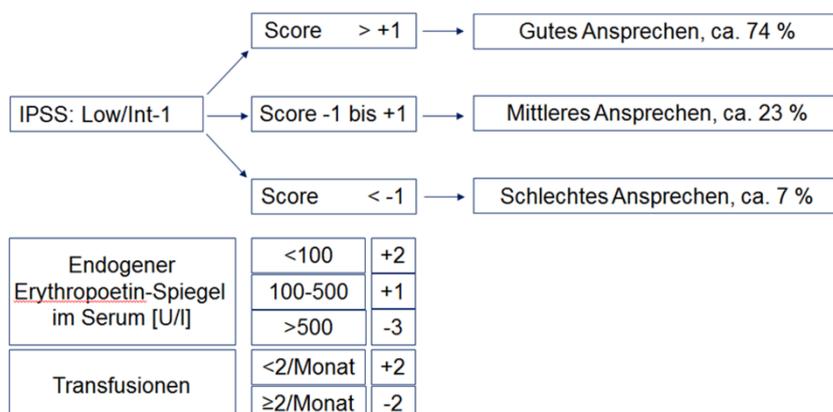
Die Therapie mit Erythropoese stimulierenden Faktoren (ESF, klassisch: subkutanes Erythropoetin 40.000 IE/Woche, bei unzureichender Wirkung ggf. steigern auf 80.000 IE/Woche, einmal pro Woche; Verzögerungserythropoetin: 300 µg wöchentlich bzw. 500 µg zweiwöchentlich subkutan) muss in Anlehnung an den sogenannten „Nordic Score“ [4] erfolgen, siehe Abbildung 1. Die Kombination mit niedrigen Dosen von G-CSF (100 µg G-CSF s. c. 1-2 mal pro Woche mit dem Hintergrund, die Wirksamkeit von ESF zu modulieren, nicht um die Leukozyten anzuheben – s. o.) kann die Wirkung von ESF, insbesondere bei Pat. mit nachgewiesenen Ringsideroblasten, die refraktär auf eine alleinige ESF-Behandlung sind, verbessern.

Unter Berücksichtigung der prädiktiven Faktoren

- Erythropoetinspiegel < 200 (500) U/l,
- geringe Transfusionsabhängigkeit (maximal 2 EK in 8 Wochen),
- niedriges Krankheitsrisiko,

kann ein Ansprechen bei bis zu 75 % der entsprechend ausgewählten Pat. erreicht werden [5, 6], siehe Abbildung 1. In der Regel ist das Ansprechen nach spätestens 6 Monaten Therapie zu erwarten. Bleibt es aus, sollte die Behandlung beendet werden. Ein Ansprechen ist bei einem Epo-Spiegel bis zu 500 U/l möglich.

Abbildung 1: Modifizierter Score der Nordic MDS-Group



Die Inhibition von (bisher teilweise nur unzureichend charakterisierten) Suppressoren der Erythropoese bei Patienten mit MDS führt insbesondere bei der Subgruppe der Pat. mit MDS und RS und/oder SF3B1-Mutation zu einer Verbesserung der Differenzierung und Steigerung der Proliferation von erythrozytären Zellen und damit zur Verringerung des Transfusionsbedarfes. Luspatercept, ein Inhibitor des TGF-beta Signalweges, ist in der Lage, bei etwa 60 % dieser transfusionsabhängigen Pat. eine signifikante Reduktion der Transfusionsbedürftigkeit bis hin zu Transfusionsfreiheit zu erzielen. Pat. mit MDS-RS (<5 % KM-Blasten, ≥15 % Ringsideroblasten im KM bzw. ≥5 % Ringsideroblasten im KM und Mutation von SF3B1) und einer transfusionsbedürftigen Anämie sollten mit Luspatercept behandelt werden, wenn sie auf ESF nicht angesprochen haben oder keine hohe Wahrscheinlichkeit des Ansprechens aufweisen (Serum-Epo-Spiegel ≥200 U/l) [7]. In dieser Zulassungsstudie wurde die Überlegenheit von Luspatercept gegenüber Placebo bei erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie und MDS mit Ringsideroblasten mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, gezeigt. Die WHO 2022 Klassifikation führt formal das MDS mit Ringsideroblasten (MDS-RS) nicht mehr als eigene Entität auf, sondern hat die neue Entität MDS mit niedrigen Blasten und SF3B1 Mutation (siehe Tabelle) eingeführt wegen der prognostischen (günstigen) Rolle der o.g. Mutation. Die große Mehrzahl der Patienten mit MDS-RS weist eine solche Mutation auf, jedoch können auch Patienten mit MDS-RS ohne diese Mutation auf Luspatercept ansprechen [8].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? (Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Diese Kriterien sind oben aufgeführt.

Referenzliste:

1. Khoury JD, Solary E, Abla O et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia 36, 1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01613-1](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1)

2. Hofmann WK et al.: Myelodysplastische Syndrome. ONKOPEDIA Gemeinsame Leitlinien von DGHO, OeGHO und SGH+SSH, Oktober 2020.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds/@@guideline/html/index.html>
3. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C et al.: Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res* 35:1591-1596, 2011.
[DOI:10.1016/j.leukres.2012.04.006](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2012.04.006)
4. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V et al.: Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 28:241-247, 2014. [DOI:10.1038/leu.2013.336](https://doi.org/10.1038/leu.2013.336)
5. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R et al.: Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol* 99:344-351, 1997. [DOI:10.1046/j.1365-2141.1997.4013211.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.4013211.x)
6. Platzbecker U, Symeonidis A, Olivia EN et al.: A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 31:1944-1950, 2017. [DOI:10.1038/leu.2017.192](https://doi.org/10.1038/leu.2017.192)
7. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ et al.: Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 382:140-151, 2020. [DOI:10.1056/NEJMoa1908892](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908892)
8. Platzbecker U, Haase D, Götze KS et al.: Long-Term Efficacy and Safety of Luspatercept for Anemia Treatment in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: The Phase II PACE-MDS Study. *J Clin Oncol* 40:3800-3807, 2022. DOI: [10.1200/JCO.21.02476](https://doi.org/10.1200/JCO.21.02476)