



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 (neues Anwendungsgebiet: Myelodysplastische
Syndrome mit transfusionsabhängiger Anämie, nicht
vorbehandelt, sowie ohne Ringsideroblasten, vorbehandelt)

Vom 17. Oktober 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	30
4.	Verfahrensablauf	30
5.	Beschluss	32
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	46
B	Bewertungsverfahren.....	46
1.	Bewertungsgrundlagen	46
2.	Bewertungsentscheidung	46
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	46
2.2	Nutzenbewertung	46
C	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	48
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	49
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	53
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	54
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	54

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	55
5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	55
5.2	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	134
5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	146
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)	150
D	Anlagen	168
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	168
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	181

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel 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

Der Wirkstoff Luspatercept (Reblozyl) wurde am 1. August 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Reblozyl ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Bereits innerhalb des zuvor zugelassenen Anwendungsgebietes überstieg der Umsatz von Luspatercept mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apotheken-Verkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 30 Millionen Euro, sodass für Luspatercept Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der VerfO zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist.

Es wurde bereits eine Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V für Luspatercept durchgeführt im Anwendungsgebiet: „Erwachsene [...] mit Ringsideroblasten [...], die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind“ und diesbezüglich eine Änderung der Anlage XII mit Beschluss vom 2. November 2023 vorgenommen (Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Myelodysplastisches Syndrom mit transfusionsabhängiger Anämie, vorbehandelt)). Dieses Anwendungsgebiet ist von der vorliegenden Nutzenbewertung nicht umfasst. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf jene Indikationen, die durch die Zulassung des neuen Anwendungsgebietes neu hinzugekommen sind.

Am 27. März 2024 hat Luspatercept die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. April 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Luspatercept mit den neuen Anwendungsgebieten „Reblozyl wird bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS)¹ mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die keine vorausgegangene Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind sowie bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2024 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 Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

1 Gemäß der WHO-Klassifikation 2022 als „Myelodysplastische Neoplasien“ bezeichnet, Abkürzung ebenfalls MDS. In der ICD-10-Codierung wird weiterhin der Begriff „myelodysplastische Syndrome“ verwendet, welcher als Synonym zu „myelodysplastischen Neoplasien“ zu betrachten ist.

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 vorgetragene(n) 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 Methoden² wurde in der Nutzenbewertung von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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 (Reblozyl) gemäß Fachinformation

Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.10.2024):

Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die keine vorausgegangene Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind.

Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

² Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- a) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind; sowie Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Luspatercept:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Erythropoesestimulierende Faktoren (Erythropoetin alfa/ Erythropoetin zeta; nur bei Patientinnen und Patienten mit einem Erythropoetin-Serumspiegel von < 200 U/L)
- einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie
- Lenalidomid (nur für Patientinnen und Patienten mit einer isolierten Deletion 5q, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind)

unter Berücksichtigung des Erythropoetin-Serumspiegels, der Zytogenetik und der Vortherapie

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 nicht-medikamentöse 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. Grundsätzlich sind zur Therapie des myelodysplastischen Syndroms bzw. der Anämie aufgrund eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko die erythropoesestimulierenden Faktoren Epoetin alfa und zeta, Erythrozytenkonzentrate sowie Imatinib, Azacitidin und Lenalidomid zugelassen. Die Zulassungen sind jeweils auf bestimmte Therapiesituationen eingeschränkt. Zur Behandlung der transfusionsbedingten Eisenüberladung sind die Eisenchelatoren Deferasirox und Deferoxamin zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt in der Indikation des MDS eine allogene Stammzelltransplantation in Frage. Für die vorliegende Behandlungssituation wird jedoch davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht infrage kommen.
- zu 3. Es liegt ein Beschluss zu Luspatercept vom 2. November 2023 mit dem Anwendungsgebiet: „Luspatercept wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.“ vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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 Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.

Aus den für das vorliegende Anwendungsgebiet identifizierten Leitlinien als auch der schriftlichen Äußerung der DGHO gehen verschiedene Therapieempfehlungen in Abhängigkeit der Subform des MDS hervor.

In den vorliegenden Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der DGHO wird eine Therapie mit erythropoeseestimulierenden Faktoren bei Patientinnen und Patienten mit einem Epoetin-Serumspiegel (sEPO) < 200 U/L empfohlen. Gleichzeitig wird ein mögliches Ansprechen bei Patientinnen und Patienten mit einem sEPO bis zu 500 U/L genannt. Epoetin alfa / Epoetin zeta sind im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nur zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem sEPO < 200 U/L zugelassen.

In der zulassungsrelevanten Studie zu Epoetin alfa, in die Patientinnen und Patienten bis sEPO von 500 U/L eingeschlossen wurden, zeigte sich, dass alle Patientinnen und Patienten mit einem Ansprechen einen sEPO von < 200 U/L aufwiesen³. Es kann daher nicht abgeleitet werden, dass der zulassungsüberschreitende Einsatz von Epoetin alfa bei Patientinnen und Patienten mit sEPO zwischen 200 und 500 U/L nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Aus Sicht des G-BA stellen die Aussagen in den Leitlinien für den Einsatz bei Patientinnen und Patienten mit sEPO zwischen 200 und 500 U/L keine eindeutige Empfehlung dar, sondern beschreiben lediglich die Möglichkeit eines Ansprechens. Daher werden erythropoeseestimulierende Faktoren entsprechend der

3 Fenaux et al., A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia*. 2018 Dec;32(12):2648-2658.

Zulassung nur für Patientinnen und Patienten mit einem sEPO von < 200 U/L im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Gemäß der Arzneimittel-Richtlinie (Anlage VIIa: Biologika und Biosimilars, Stand 17. Februar 2023) werden Arzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin zeta als im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel zu dem Original-/Referenzarzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin alfa ausgewiesen.

Weiterhin wird in den vorliegenden Leitlinien sowie in der schriftlichen Äußerung der DGHO Lenalidomid für Patientinnen und Patienten mit einer del(5q)-Mutation (MDS del(5q)) empfohlen. Patientinnen und Patienten mit einem MDS mit einer del(5q)-Mutation stellen gemäß WHO-Klassifikation⁴ eine distinkte Subentität des MDS dar und sind diagnostisch klar abgrenzbar. Diese Patientengruppe ist vom geplanten Anwendungsgebiet, welches allgemein auf die Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie bei MDS abstellt, formal umfasst. Daher wird für die zweckmäßige Vergleichstherapie Lenalidomid als Bestandteil einer patientenindividuellen Therapie bestimmt. Gemäß der vorliegenden Evidenz sollen dabei nur Patientinnen und Patienten mit Lenalidomid behandelt werden, die eine isolierte Deletion 5q aufweisen und bei denen andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind.

Zusätzlich zur systemischen Therapie mit erythropoesestimulierenden Faktoren oder Lenalidomid kann im Rahmen der patientenindividuellen Therapie aufgrund der Transfusionsabhängigkeit eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie angezeigt sein. Die Chelattherapie dient der Vermeidung einer bedrohlichen Eisenüberladung des Organismus. Dabei wird Deferasirox zur Behandlung der chronischen, transfusionsbedingten Eisenüberladung bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren und älter eingesetzt, wenn eine Deferoxamin-Therapie kontraindiziert oder unangemessen ist.

Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen bei Bedarf die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelationstherapie sowie weitere Supportivmaßnahmen (u.a. Thrombozytenkonzentrate, Infektionsmanagement) durchgeführt werden.

Zudem sollte eine Anpassung der Studienmedikation/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin bzw. des Patienten in beiden Studienarmen

4 Arber et al.; International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data; *Blood* (2022) 140 (11): 1200–1228.

möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen.

Somit stehen für die Patientinnen und Patienten verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die Auswahl der Therapieoption erfolgt anhand von verschiedenen patientenindividuellen Faktoren, zu denen insbesondere der Erythropoetin-Serumspiegel, die Zytogenetik und die Vortherapie zählen.

Vom G-BA wird folglich eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von erythropoesestimulierenden Faktoren, einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie und Lenalidomid unter Berücksichtigung des Erythropoetin-Serumspiegels, der Zytogenetik und der Vortherapie bestimmt.

Bei Patientinnen und Patienten, welche nach 16 Wochen ein unzureichendes Ansprechen auf Epoetin zeigen, wird in der vorliegenden Indikation die Anwendung von Epoetin in Kombination mit Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF) gemäß vorliegender Evidenz als weitere Therapieoption genannt. G-CSF ist für dieses Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Es lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von G-CSF nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. G-CSF wird daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für den Wirkstoff Imatinib, der für Erwachsene mit myelodysplastischen/myeloproliferativen Erkrankungen (MDS/MPD) in Verbindung mit Genumlagerungen des PDGF-Rezeptors (platelet-derived growth factor) zugelassen ist, sind in den vorliegenden Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der DGHO keine Therapieempfehlungen enthalten. Azacitidin ist nur für Erwachsene mit intermediärem Risiko 2 und hohem Risiko nach International Prognostic Scoring System (IPSS) zugelassen und stellt somit keine geeignete Therapieoption für die vorliegende Patientenpopulation dar. Daher werden die Wirkstoffe Imatinib und Azacitidin nicht als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie erachtet.

Hinweise zur Umsetzung der patientenindividuellen Therapie:

Bezüglich der Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z.B. aufgrund von

eintretender Symptomatik o.Ä.). Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen.

Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.

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 wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind; sowie Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

- a1) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- a2) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Luspatercept legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der pivotalen Studie COMMANDS vor. Hierbei handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III- Studie.

In die der Nutzenbewertung zugrunde gelegten Studie COMMANDS wurden Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß IPSS-R (International Prognostic Scoring System

- revised) und Serum-Erythropoetin-Spiegel (sEPO) < 500 U/L, die therapienaiv gegenüber erythropoetinbasierten Therapien waren, eingeschlossen. Die Transfusionsabhängigkeit war definiert als ein Bedarf von 2 bis 6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen, bestätigt über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen unmittelbar vor Randomisierung. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit MDS del(5q) (Deletion des q-Arms von Chromosom 5).

Es wurden 363 Patientinnen und Patienten in einer 1:1 Randomisierung stratifiziert nach der Anzahl der Transfusionen zu Baseline (≥ 4 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen vs. < 4 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen), dem Ringsideroblasten-Status sowie dem sEPO-Spiegel (≤ 200 U/L vs. > 200 U/L) zu Studienbeginn, eingeschlossen.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Anhang des Dossiers Auswertungen zur Teilpopulation mit sEPO < 200 U/L dar, welche für die vorliegende Nutzenbewertung als relevante Teilpopulation herangezogen wird mit 145 Patientinnen und Patienten im Luspatercept-Arm und 144 Patientinnen und Patienten im Epoetin alfa-Arm (siehe Ausführungen unten zur *Relevanten Teilpopulation*).

Die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation wiesen ein mittleres Alter von 74 Jahren auf. Patientinnen und Patienten, die den Endpunkt Transfusionsfreiheit erreichten, erhielten zu Baseline im Median zwei Erythrozytentransfusionen innerhalb der letzten acht Wochen. In beiden Studienarmen waren Erythrozytentransfusionen nach ärztlichem Ermessen bei niedrigem Hämoglobin-(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 COMMANDS unterteilt sich in eine Screeningphase, Behandlungsphase (Primär- und Weiterbehandlungsphase) und Langzeit-Follow-up-Phase. Die primäre Behandlungsphase dauerte 24 Wochen, die Weiterbehandlungsphase begann ab Woche 25, sofern ein klinischer Nutzen (Reduktion der Transfusionslast) und fehlende Krankheitsprogression vorlagen. War kein klinischer Nutzen nach Woche 24 feststellbar oder lag eine Progression der MDS vor oder kam es zum Behandlungsabbruch in der Weiterbehandlungsphase, wurde die Gabe der Studienmedikation beendet und die Patientinnen und Patienten gingen in die Langzeitnachbeobachtung über. Die Langzeitnachbeobachtung erfolgte für bis zu 3 Jahre nach letzter Gabe der Studienmedikation oder 5 Jahre nach der ersten Dosis der Studienmedikation (je nachdem, was zuletzt eintrat). Ein Wechsel von Epoetin alfa auf Luspatercept war während der Behandlungsphase nicht erlaubt.

Die Transfusionsfreiheit von 12 Wochen (Woche 1 bis 24) mit einem gleichzeitigen mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dL im Vergleich zu Studienbeginn war der primäre Endpunkt der Studie COMMANDS. Daneben wurden u.a. das Gesamtüberleben und Endpunkte der Kategorien Morbidität (Symptomatik, weitere Endpunkte zur Transfusionsfreiheit), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Die Studie COMMANDS wurde im Januar 2019 gestartet, läuft aktuell noch und wird in insgesamt 144 Studienzentren in Europa, Asien, Australien und Nordamerika durchgeführt. Es

wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen zum primären Datenschnitt vom 31.03.2023 und zur Follow-up-Analyse vom 22.09.2023 (vierter Datenschnitt) vorgelegt.

Für die Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wurde der primäre Datenschnitt nach der primären Behandlungsphase (Woche 1 – 24) für die relevante Teilpopulation zur Nutzenbewertung herangezogen. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Transfusionsfreiheit von 24 Wochen wurde der vierte Datenschnitt für die relevante Teilpopulation zur Nutzenbewertung herangezogen.

Relevante Teilpopulation:

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen Gesamtpopulation der Studie COMMANDS vor, welche zu Studienbeginn sEPO < 500 U/L aufwies. Darüber hinaus demonstriert der pharmazeutische Unternehmer in der Gesamtpopulation eine Effektmodifikation nach Ringsideroblasten-Status für den Endpunkt Transfusionsfreiheit von 24 Wochen. Im Anhang des Dossiers stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse für die Teilpopulation mit sEPO-Spiegel < 200 U/L dar.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Teilpopulation mit sEPO-Spiegel < 200 U/L als relevant erachtet, da Epoetin alfa bis zu sEPO < 200 U/L zugelassen ist und eine einhellige Empfehlung für den zulassungsüberschreitenden Gebrauch aus der vorliegenden Evidenz nicht hervorgeht (siehe Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie). In der relevanten Teilpopulation ergibt sich keine signifikante Effektmodifikation nach Ringsideroblasten-Status, somit erfolgt keine weitere Unterteilung der Patientenpopulation.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Endpunktübergreifende Betrachtung

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde die relevante Teilpopulation mit sEPO < 200 U/L herangezogen. Da in der vorgelegten Studie ausschließlich ESA-therapienaive Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren, beziehen sich die folgenden Ausführungen auf die Patientengruppe:

a1) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind

Mortalität

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

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Transfusionsfreiheit

Der Endpunkt Transfusionsfreiheit ist definiert als Zeitraum ohne Erythrozytenkonzentrat (EK-)Transfusionen über eine bestimmte Dauer im Studienverlauf. Die Transfusionsfreiheit von 12 Wochen stellt den primären Endpunkt der Studie COMMANDS dar, bei einem mittleren Anstieg des Hb-Werts um $\geq 1,5$ g/dL. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen zu verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit, einschließlich der Transfusionsfreiheit bis zum Ende der primären Behandlungsphase (bis Woche 24), vorgelegt.

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.

Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen 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 Transfusionsfreiheit wird eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen als maßgeblicher Zeitraum herangezogen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsfreiheit von 24 Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.

Es ist keine valide Interpretation von Auswertungszeiträumen, die über die primäre Behandlungsphase (Woche 1 – 24) hinausgehen, möglich, da sich die Behandlungs- und Beobachtungsdauern unterscheiden.

Bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Transfusionsfreiheit von 24 Wochen liegt zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Luspatercept im Vergleich zu Epoetin alfa vor. Eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen wurde im Interventionsarm bei 79 Personen (54,5 %) und im Kontrollarm bei 55 Personen (38,2 %) beobachtet (Relatives Risiko = 1,41; 95 % Konfidenzintervall = [1,10; 1,80]; p-Wert = 0,007; absolute Differenz = +16,3 %).

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

EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen

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

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden stetige Analysen mittels gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) für die Änderung der Mittelwerte im Studienverlauf für die primäre Behandlungsphase (Woche 1-24) vorgelegt.

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

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen

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

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden stetige Analysen mittels gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) für die Änderung der Mittelwerte im Studienverlauf für die primäre Behandlungsphase (Woche 1-24) vorgelegt.

Für die einzelnen Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

FACT-An

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte darüber hinaus mit dem Fragebogen FACT-An (Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia), der spezifisch für Krebspatientinnen und -patienten mit Anämie und Fatigue ist.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden stetige Analysen mittels gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) für die Änderung der Mittelwerte im Studienverlauf für die primäre Behandlungsphase (Woche 1-24) vorgelegt.

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei 90,3 % der Studienteilnehmenden im Luspatercept-Arm und 81,8 % im Epoetin alfa-Arm traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

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

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

Augenerkrankungen (SOC, UEs)

Für das spezifische UE der Systemorganklasse (SOC) Augenerkrankungen ergab sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Luspatercept.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Luspatercept im Vergleich zu Epoetin alfa weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept zur Behandlung von Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind, liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie COMMANDS zum Vergleich von Luspatercept gegenüber Epoetin alfa vor.

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

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit 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 Transfusionsfreiheit 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 Transfusionsfreiheit von 24 Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Luspatercept im Vergleich zu Epoetin alfa.

In den Endpunkten zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30) zeigt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Luspatercept.

In den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und FACT-An) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

Im Detail zeigt sich ein Nachteil in den UEs der Systemorganklasse „Augenerkrankungen“.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten wird aufgrund des Vorteils im Endpunkt Transfusionsfreiheit ein geringer Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber Epoetin alfa festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie COMMANDS.

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für das Gesamtüberleben, für SUEs, schwere UEs und für thromboembolische Ereignisse (schwere UEs) als niedrig und für die anderen Endpunkte als hoch eingestuft. In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie bei einigen Endpunkten der Nebenwirkungen führt die fehlende Verblindung zu einem hohen Verzerrungspotential. Für den Endpunkt Transfusionsfreiheit von 24 Wochen wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft, aufgrund der fehlenden Verblindung und der subjektiven Entscheidung zum Abbruch (subjektive Entscheidung, eine Transfusion durchzuführen).

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

a2) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Die Studie COMMANDS ist für eine Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet, da in dieser Studie ausschließlich ESA-therapienaive Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren. Somit ist ein Zusatznutzen für Erwachsene, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes des Arzneimittels Reblozyl mit dem Wirkstoff Luspatercept. Reblozyl wurde als Orphan Drug zugelassen. Aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V für Luspatercept erfolgt entsprechend eine reguläre Bewertung für das neue Anwendungsgebiet. Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem

Risiko. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die beiden Patientengruppen a1) und a2) des Beschlusses und nicht auf das gesamte Anwendungsgebiet gemäß Zulassung, da bereits eine Bewertung vorliegt für eine von der Zulassung umfassten Patientengruppe (Beschluss vom 2. November 2023).

Aufgrund dessen, dass für eine relevante Teilpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Daten vorlagen, wird die Bewertung getrennt für zwei Patientengruppen vorgenommen, entsprechend der Vorbehandlung mit erythropoesestimulierenden Faktoren (ESA) bzw. der Eignung der Patientinnen und Patienten für ESA:

- a1) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind
- a2) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl mehrerer Therapieoptionen, darunter Erythropoetin alfa (nur bei Patientinnen und Patienten mit einem Erythropoetin-Serumspiegel von < 200 U/L), unter Berücksichtigung des Erythropoetin-Serumspiegels, der Zytogenetik und der Vortherapie.

Zu Patientengruppe a1)

Für die Nutzenbewertung liegen Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie COMMANDS vor, in der Luspatercept mit Epoetin alfa verglichen wurde. Entsprechend der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden für die Nutzenbewertung Auswertungen zur relevanten Teilpopulation mit sEPO < 200 U/L herangezogen.

Im Gesamtüberleben zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 weder Vorteil noch Nachteil von Luspatercept.

Für die der Bewertung zugrunde gelegten Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit von 24 Wochen lässt sich hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ein Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept feststellen.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und dem FACT-An, liegen keine Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

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

Zusammenfassend wird für Luspatercept ein geringer Zusatznutzen festgestellt. In der Aussagesicherheit ergeben sich durch die fehlende Verblindung der Studie Unsicherheiten, weshalb ein Anhaltspunkt resultiert.

Insgesamt ergibt sich für Luspatercept ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Zu Patientengruppe a2)

Da für Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, keine Daten vorgelegt wurden, ist ein Zusatznutzen für Patientengruppe a2) 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. Für seine Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten zieht der pharmazeutische Unternehmer Anteilswerte von Erwachsenen mit < 5 % Blasten im Knochenmark und Erwachsenen ohne unklassifizierbarer MDS (MDS-U) und ohne MDS mit isolierter Deletion am Chromosom 5q (MDS del(5q)) heran, da diese Personen von der Studie COMMANDS ausgeschlossen waren. Dieses Vorgehen wird vom G-BA als nicht sachgerecht erachtet, da diese Personen vom Anwendungsgebiet gemäß der Zulassung umfasst sind.

In der Herleitung für den vorliegenden Beschluss werden daher Patientinnen und Patienten mit $\geq 5\%$ Blasten im Knochenmark, MDS-U und MDS del(5q) in die Anzahl der Patientenpopulation mit einbezogen.

Es werden folgende Anteilswerte für eine bestmögliche Schätzung der Zielpopulation angenommen:

- 5-Jahres-Prävalenz in 2018: 14 030 – 20 014
- Anteilswert von Erwachsenen: 100 %
- Anteilswert von Personen mit Niedrigrisiko-MDS (sehr niedriges, niedriges oder intermediäres Risiko gemäß IPSS-R): 56,4 %
- Anteilswert von Personen mit Ringsideroblasten 23,2 %
- Anteilswert von Personen ohne Ringsideroblasten 76,8 %
- Anteilswert von Personen mit Ringsideroblasten und transfusionsabhängiger Anämie: 88,0 %, davon ESA-naiv bzw. dafür geeignet: 58,9 %
- Anteilswert von Personen ohne Ringsideroblasten und transfusionsabhängiger Anämie: 77,3 %, davon ESA-naiv bzw. dafür geeignet: 76,2 %
- Anteilswert von Personen ohne Ringsideroblasten und transfusionsabhängiger Anämie: 77,3 %, davon ESA-vorbehandelt mit unzureichendem Ansprechen bzw. nicht dafür geeignet: 23,8 %
- Anteil an GKV-versicherten Personen: 87,8 %

Daraus ergeben sich etwa 3 980 bis 5 680 Personen für die Teilpopulation a1) und etwa 980 bis 1 400 Personen für die Teilpopulation a2).

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund folgender Aspekte mit Unsicherheiten behaftet:

- Die der Ermittlung der Prävalenz blieben Personen unberücksichtigt, die vor 2013 erkrankt ist und in 2018 noch lebten.
- Beim herangezogenen deutschen MDS-Register lagen für weniger als die Hälfte der Erwachsenen mit MDS Angaben zur Risikostratifizierung nach IPSS-R vor. Zudem führt die Übertragung der Risikoverteilung für das Niedrigrisiko-MDS von Prävalenz auf Inzidenz zu Unsicherheiten, da ein niedriges Risiko gemäß IPSS-R mit einer günstigeren Prognose für das Überleben einhergeht. Somit könnte sich bei einer Bezugnahme auf die Inzidenz ein abweichender Anteil von Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risiko gemäß IPSS-R ergeben als bei einer Bezugnahme auf die Prävalenz.
- Bei der Ermittlung der Obergrenze basierend auf einer Versorgungsstrukturdatenanalyse ist unklar, ob Patientinnen und Patienten mehrfach erfasst wurden.
- Die 5-Jahres-Prävalenz wurde für das Jahr 2018 hergeleitet. Es erfolgte keine Extrapolation für das Jahr 2024. Der pharmazeutische Unternehmer argumentierte in seiner schriftlichen Stellungnahme, dass die Übertragung der Inzidenz-Steigerungsrate von myeloischen Leukämien auf das MDS bereits zu einer Unsicherheit führt und daher auf eine Extrapolation auf 2024 verzichtet wurde. Dieser Argumentation wird gefolgt, daher wird vorliegend auf die Extrapolation auf das Jahr 2024 verzichtet.

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) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Juni 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/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.

Patientinnen und Patienten mit einer isolierten Deletion am Chromosom 5q (MDS del(5q)) waren in der Studie COMMANDS ausgeschlossen. Luspatercept wurde demnach in dieser Patientengruppe nicht untersucht.

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, einschließlich keines Anstiegs des Hämoglobin-Ausgangswerts 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. September 2024).

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.

Aus der Substanzklasse der erythropoesestimulierenden Wirkstoffe (ESA) stehen zur Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) folgende Wirkstoffe zur Wahl: Epoetin alfa und Epoetin zeta. Die erythropoesestimulierenden Wirkstoffe sind in der Festbetragsgruppe „Antianämika, andere, Gruppe 1“ in Stufe 2 zusammengefasst. Gemäß Beschluss des G-BA zur Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) – Erstfassung vom 19. November 2021 werden Arzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin zeta als im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel zu dem Original-/Referenzarzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin alfa ausgewiesen.

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine ESA-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind; sowie Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

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	kontinuierlich, alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Erythropoesestimulierende Faktoren⁵</i>				
Erythropoetin alfa	kontinuierlich, 1 x in 7 Tagen	52,1	1	52,1
<i>Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie</i>				
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	patientenindividuell unterschiedlich			
Deferasirox	patientenindividuell unterschiedlich			
Deferoxamin	patientenindividuell unterschiedlich			
<i>Lenalidomid</i>				
Lenalidomid	<u>Tag 1 bis 21:</u> 28 -Tage Zyklus	13,0	21	273,0

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.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“⁶ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg).

⁵ Als Vertreter wird Erythropoetin alfa dargestellt

⁶ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

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 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					
Luspatercept	0,8 mg/kg KG = 62,2 mg – 1,75 mg/kg KG = 136 mg	62,2 mg – 136 mg	1 x 75 mg – 2 x 75 mg	17,4	17,4 x 75 mg – 34,8 x 75 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Erythropoesestimulierende Faktoren</i>					
Erythropoetin alfa	450 I.E./kg KG = 34 395 I.E. – 80 000 I.E.	34 395 I.E. – 80 000 I.E.	1 x 40 000 I.E. – 2 x 40 000 I.E.	52,1	52,1 x 40 000 I.E. – 104,2 x 40 000 I.E.
<i>Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie</i>					
Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	patientenindividuell unterschiedlich				
Deferasirox	7 mg/kg KG = 543,9 mg - 28 mg/kg KG = 2175,6 mg	543 mg – 2 175 mg	3 x 180 mg – 2 x 900 mg + 1 x 360 mg	patientenindividuell unterschiedlich	
Deferoxamin	20 mg/kg KG = 1 554 mg – 60 mg/kg KG = 4 662 mg	1 554 mg – 4 662 mg	3 x 500 mg – 2 x 2 g + 1 x 500 mg	patientenindividuell unterschiedlich	
<i>Lenalidomid</i>					
Lenalidomid	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	273,0	273,0 x 10 mg

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Luspatercept 75 mg	1 PIJ	2 865,76 €	2,00 €	160,37 €	2 703,39 €
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Erythropoesestimulierende Faktoren</i>					
Epoetin alfa 40000 I.E. ⁷	6 FER	1 962,14 €	2,00 €	155,38 €	1 804,76 €
<i>Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie</i>					
bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK)	Nicht bezifferbar				
Deferasirox 180 mg	90 FTA	47,97 €	2,00 €	1,74 €	44,23 €
Deferasirox 360 mg	90 FTA	123,83 €	2,00 €	5,34 €	116,49 €
Deferasirox 900 mg	30 FTA	450,03 €	2,00 €	20,82 €	427,21 €
Deferoxamin 500 mg	10 PII	155,71 €	2,00 €	6,85 €	146,86 €
Deferoxamin 2 g	10 PII	588,86 €	2,00 €	27,41 €	559,45 €
<i>Lenalidomid</i>					
Lenalidomid 10 mg ⁴	63 HKP	117,32 €	2,00 €	8,38 €	106,94 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; PII = Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2024

⁷ Festbetrag

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 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.

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 Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V 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:

- a) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind; sowie Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-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: März 2024

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 9. Januar 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 29. April 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Luspatercept beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. April 2024 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 beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 9. September 2024 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 8. Oktober 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. September 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. September 2024 30. September 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Oktober 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 17. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. **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 (neues Anwendungsgebiet: Myelodysplastische Syndrome mit transfusionsabhängiger Anämie, nicht vorbehandelt, sowie ohne Ringsideroblasten, vorbehandelt)

Vom 17. Oktober 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2024 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. Oktober 2024 (BAnz AT 25.11.2024 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Luspatercept gemäß dem Beschluss vom 2. November 2023 zu dem 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“ nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:**

Luspatercept

Beschluss vom: 17. Oktober 2024

In Kraft getreten am: 17. Oktober 2024

BAnz AT 10.12.2024 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. März 2024):

Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Oktober 2024):

Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS)¹ mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die keine vorausgegangene Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind.

Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind; sowie Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

1 Gemäß der WHO-Klassifikation 2022 als „Myelodysplastische Neoplasien“ bezeichnet, Abkürzung ebenfalls MDS. In der ICD-10-Codierung wird weiterhin der Begriff „myelodysplastische Syndrome“ verwendet, welcher als Synonym zu „myelodysplastischen Neoplasien“ zu betrachten ist.

- Erythropoesestimulierende Faktoren (Erythropoetin alfa/ Erythropoetin zeta; nur bei Patientinnen und Patienten mit einem Erythropoetin-Serumspiegel von < 200 U/L)
- einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie
- Lenalidomid (nur für Patientinnen und Patienten mit einer isolierten Deletion 5q, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind)

unter Berücksichtigung des Erythropoetin-Serumspiegels, der Zytogenetik und der Vortherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

a1) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

a2) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

a1) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteil bei Transfusionsfreiheit
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Nachteil in den UE der Systemorganklasse Augenerkrankungen.
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		

Offene, randomisierte Phase III-Studie COMMANDS, laufend

- Luspatercept vs. Epoetin alfa
- Patientinnen und Patienten die keine vorausgegangene ESA-basierte Therapie erhalten haben und für diese geeignet sind; relevante Teilpopulation: Serum-Erythropoetin(sEPO)-Spiegel < 200 U/L (ca. 79,6 % der Studienpopulation)
- Primärer Datenschnitt vom 31. März 2023, nach Behandlungsphase (24 Wochen) für Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen
- Vierter Datenschnitt vom 22. September 2023 für Transfusionsfreiheit, Gesamtüberleben

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-50) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Luspatercept		Epoetin alfa		Luspatercept versus Epoetin alfa
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtüberleben^b					
	145	n. e. [37,2; n. b.] 34 (23,4)	144 ^c	46,7 [42,4; n. b.] 33 (22,9) ^c	0,97 [0,60; 1,59] 0,907

Morbidität

Endpunkt	Luspatercept		Epoetin alfa		Luspatercept versus Epoetin alfa
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^c	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^e
Transfusionsfreiheit von 24 Wochen (Woche 1 bis 24)^{b, f}					
	145	79 (54,5)	144	55 (38,2)	1,41 [1,10; 1,80] 0,007 +16,3 %

Endpunkt	Luspatercept			Epoetin alfa			Luspatercept versus Epoetin alfa
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf Woche 1–24 MW ^g (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf Woche 1–24 MW ^g (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^g
Symptomatik (EORTC QLQ-C30^h; Woche 1 bis 24ⁱ)							
Fatigue	128	41,1 (23,9)	-4,0 (1,7)	115	46,7 (25,4)	-7,5 (1,8)	3,55 [-0,89; 7,98] 0,116
Übelkeit und Erbrechen	128	3,9 (9,2)	1,3 (0,9)	115	4,7 (12,3)	-0,6 (0,9)	1,94 [-0,30; 4,18] 0,089
Schmerzen	128	21,4 (24,4)	-2,0 (1,6)	115	20,9 (23,9)	-3,7 (1,7)	1,62 [-2,57; 5,80] 0,447
Dyspnoe	128	27,1 (28,3)	-3,4 (2,0)	115	31,9 (27,8)	-6,1 (2,1)	2,77 [-2,29; 7,83] 0,282
Schlaflosigkeit	128	30,7 (28,9)	-2,9 (2,1)	115	29,2 (29,5)	-4,0 (2,2)	1,16 [-4,22; 6,54] 0,672
Appetitverlust	128	17,7 (26,1)	-2,6 (1,7)	115	18,4 (24,3)	-0,4 (1,8)	-2,24 [-6,56; 2,09] 0,310
Verstopfung	128	13,5 (23,5)	-4,1 (1,5)	115	16,1 (25,2)	-2,9 (1,6)	-1,22 [-5,20; 2,76] 0,547
Diarrhö	128	5,5 (15,0)	2,5 (1,2)	115	5,0 (13,5)	0,6 (1,3)	1,83 [-1,39; 5,06] 0,263

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Luspatercept			Epoetin alfa			Luspatercept versus Epoetin alfa
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf Woche 1–24 MW ^g (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf Woche 1–24 MW ^g (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^g
EORTC QLQ-C30^j (Woche 1 bis 24ⁱ)							
globaler Gesundheitsstatus	128	60,4 (18,0)	2,0 (1,4)	115	59,3 (20,4)	2,1 (1,5)	-0,12 [-3,71; 3,46] 0,946
körperliche Funktion	128	68,6 (20,5)	1,7 (1,4)	115	63,1 (21,7)	3,3 (1,5)	-1,61 [-5,19; 1,97] 0,376
Rollenfunktion	128	72,4 (25,3)	2,3 (1,8)	115	72,2 (25,4)	0,4 (1,9)	1,94 [-2,78; 6,65] 0,420
emotionale Funktion	128	77,3 (19,2)	3,5 (1,4)	115	73,0 (20,8)	4,5 (1,4)	-1,08 [-4,62; 2,47] 0,550
kognitive Funktion	128	79,6 (22,4)	2,8 (1,3)	115	79,1 (22,3)	1,2 (1,4)	1,56 [-1,84; 4,97] 0,366
soziale Funktion	128	82,7 (20,2)	-1,2 (1,6)	115	79,5 (22,2)	0,4 (1,7)	-1,61 [-5,86; 2,65] 0,458
FACT-An^k							
Gesamtscore	134	128,8 (25,3)	3,8 (1,1)	131	122,4 (27,3)	3,8 (1,1)	-0,01 [-2,93; 2,91] 0,995
körperliches Wohlbefinden	134	22,1 (4,3)	0,3 (0,2)	131	21,4 (4,9)	0,5 (0,2)	-0,22 [-0,78; 0,33]
soziales / familiäres Wohlbefinden	134	19,7 (5,2)	0,3 (0,3)	131	18,9 (5,5)	-0,4 (0,3)	0,68 [-0,00; 1,36]
emotionales Wohlbefinden	134	17,4 (4,3)	1,1 (0,2)	131	17,1 (4,3)	0,5 (0,2)	0,52 [0,03; 1,00]
funktionales Wohlbefinden	134	16,3 (5,5)	0 (0,3)	131	14,9 (5,4)	-0,1 (0,3)	0,08 [-0,56; 0,72]

Endpunkt	Luspatercept			Epoetin alfa			Luspatercept versus Epoetin alfa
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf Woche 1 –24 MW ^g (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf Woche 1–24 MW ^g (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^g
Anämiespezifische Subskala	134	53,3 (13,4)	2,2 (0,6)	131	50,1 (15,2)	3,0 (0,6)	-0,73 [-2,26; 0,79]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Luspatercept		Epoetin alfa		Luspatercept versus Epoetin alfa
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^e
Unerwünschte Ereignisse (UEs, ergänzend dargestellt, Woche 1 bis 24^{f,i})					
	145	131 (90,3)	143	117 (81,8)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs, Woche 1 bis 24^{f,i})					
	145	29 (20,0)	143	32 (22,4)	0,94 [0,60; 1,46] 0,770
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3, Woche 1 bis 24^{f,i})					
	145	56 (38,6)	143	50 (35,0)	1,13 [0,84; 1,53] 0,415
Therapieabbrüche aufgrund von UEs (Woche 1 bis 24^{f,i})					
	145	4 (2,8)	143	5 (3,5)	0,84 [0,23; 3,03] 0,785
Spezifische UEs (Woche 1 bis 24^{f,i})					
Thromboembolische Ereignisse (schwere UEs)	145	1 (0,7)	143	1 (0,7)	0,96 [0,06; 15,01] 0,976
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	145	23 (15,9)	143	3 (2,1)	7,70 [2,31; 25,69] < 0,001 + 13,8 %

Endpunkt	Luspatercept		Epoetin alfa		Luspatercept versus Epoetin alfa
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^e
<p>a) HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log Rank Test; jeweils stratifiziert nach durchschnittlicher Transfusionslast (< 4 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen vs. ≥ 4 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen) und Ringsideroblasten-Status (mit vs. ohne Ringsideroblasten)</p> <p>b) Datenschnitt 22.September 2023</p> <p>c) Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Anzahl gegebenenfalls reduziert um eine Person mit fehlendem Ringsideroblasten-Status</p> <p>d) RR, KI und p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; stratifiziert nach durchschnittlicher Transfusionslast (< 4 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen vs. ≥ 4 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen) und Ringsideroblasten-Status (mit vs. ohne Ringsideroblasten)</p> <p>e) Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>f) ab dem Tag nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis einschließlich Tag 169 (Transfusionsfreiheit) beziehungsweise ab dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis einschließlich Tag 168 (Nebenwirkungen)</p> <p>g) MW und SE (pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM; adjustiert bezüglich durchschnittlicher Transfusionslast (< 4 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen vs. ≥ 4 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen) und Ringsideroblasten-Status (mit vs. ohne Ringsideroblasten); basierend auf allen Erhebungen aus den Dosisvisiten bis einschließlich Woche 25 Tag 1. Effekt stellt den Unterschied in den über den Studienverlauf Woche 1 bis 24 gemittelten Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen dar</p> <p>h) Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100)</p> <p>i) Datenschnitt 31. März 2023</p> <p>j) Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100)</p> <p>k) Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 188)</p>					
<p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FACT-An = Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MMRM = Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus</p>					

a2) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
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		

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

a1) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind

ca. 3 980 bis 5 680 Patientinnen und Patienten

a2) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

ca. 980 bis 1 400 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: 12. Juni 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/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.

Patientinnen und Patienten mit einer isolierten Deletion am Chromosom 5q (MDS del(5q)) waren in der Studie COMMANDS ausgeschlossen. Luspatercept wurde demnach in dieser Patientengruppe nicht untersucht.

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, einschließlich keines Anstiegs des Hämoglobin-Ausgangswerts, verzeichnen, sofern keine anderen Erklärungen für das fehlende Ansprechen gefunden werden (zum Beispiel Blutungen, Operation, andere Begleiterkrankungen) oder immer, wenn eine inakzeptable Toxizität auftritt.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind; sowie Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Luspatercept	47 038,99 € bis 94 077,97 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Erythropoetin alfa	15 671,33 € bis 31 342,67 €
bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Lenalidomid	463,41 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. September 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin beziehungsweise Patient / Jahr	Kosten/ Patientin beziehungsweise Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Luspatercept	Zuschlag für die Herstellung einer Reblozyl-haltigen parenteralen Lösung:	81 €	1	17,4	1 409,40 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin beziehungsweise Patient / Jahr	Kosten/ Patientin beziehungsweise Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
<i>Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie</i>					
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:

- a) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind; sowie Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-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.

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 17. Oktober 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 17. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 10.12.2024 B2

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. April 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Luspatercept eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2024 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 (Neues Anwendungsgebiet: Myelodysplastische Syndrome mit transfusionsab



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (Neues Anwendungsgebiet: Myelodysplastische Syndrome mit transfusionsabhängiger Anämie, nicht vorbehandelt, sowie ohne Ringsideroblasten, 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:** 01.05.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-05-01-D-1065)

Modul 1

(PDF 499,91 kB)

Modul 2

(PDF 663,68 kB)

Modul 3D

(PDF 1,42 MB)

Modul 3E

(PDF 1,27 MB)

Modul 4D

(PDF 9,08 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1083/>

01.08.2024 - Seite 1 von 4

Modul 4E

(PDF 925,43 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,40 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Luspatercept (Reblozyl)

Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine Erythropoetin stimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind; sowie Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Luspatercept:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Erythropoetin stimulierende Faktoren (Erythropoetin alfa/ Erythropoetin zeta; nur bei Patientinnen und Patienten mit einem Erythropoetin-Serumspiegel von < 200 U/L)
 - einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie
 - Lenalidomid (nur für Patientinnen und Patienten mit einer isolierten Deletion 5q, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind)

unter Berücksichtigung des Erythropoetin-Serumspiegels, der Zytogenetik und der Vortherapie

Stand der Information: Januar 2024

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 01.08.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,25 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 245,61 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2024
 - Mündliche Anhörung: 09.09.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.09.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossinummer 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 37,34 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 Ärztesellschaften 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 **22.08.2024** 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 - 2024-05-01-D-1065*). 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 09.09.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.09.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossinummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1083/>

01.08.2024 - Seite 3 von 4

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.08.2020 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.08.2020 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.04.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.05.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.05.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed** ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. September 2024 um 13:44 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

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	22.08.2024
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	15.08.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.08.2024
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)	23.08.2024

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						
Fr. Glogger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. MacDonald	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Ellis	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Kirschner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Fr. Musiolik	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Thaa	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Hofmann	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	22.08.2024
Stellungnahme zu	Luspatercept / Reblozyl® Myelodysplastische Syndrome mit transfusionsabhängiger Anämie, nicht vorbehandelt sowie ohne Ringsideroblasten, vorbehandelt
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 29.04.2024 hat die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (im Folgenden BMS) für den Wirkstoff Luspatercept ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Das zugehörige Nutzenbewertungsverfahren startete am 01.05.2024 und die Nutzenbewertung durch das IQWiG wurde entsprechend am 01.08.2024 veröffentlicht [1].</p> <p>Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die folgenden beiden neuen Anwendungsgebiete (AWG) von Luspatercept im Rahmen der Zulassungserweiterung für die Behandlung von Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (gemäß International Prognostic Scoring System-Revised [IPSS-R]; im Folgenden allgemein als Niedrigrisiko-MDS bezeichnet) [2]:</p> <ul style="list-style-type: none">• AWG D: Niedrigrisiko-MDS bei Erwachsenen, die keine vorausgegangene Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind.• AWG E: Niedrigrisiko-MDS <i>ohne Ringsideroblasten (RS)</i> bei Erwachsenen, die auf eine Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind. <p>Das seit der Erstzulassung im Jahr 2020 bestehende AWG der Niedrigrisiko-MDS <i>mit RS</i> bei Erwachsenen, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sind (AWG B), wurde vom G-BA bereits bewertet [3] und ist daher nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Luspatercept im AWG E liegen keine Studiendaten vor. Ein Zusatznutzen von Luspatercept im AWG E ist daher nicht belegt. Die weitere Diskussion in der vorliegenden Stellungnahme richtet sich demnach ausschließlich auf Aspekte zur Nutzenbewertung im AWG D.</p> <p>Der folgende Abschnitt befasst sich mit dem zentralen Thema der Stellungnahme von BMS – der angemessenen Berücksichtigung des RS-Status bei der Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept. In den nachfolgenden Abschnitten werden für dieses Thema relevante Aspekte zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und ihrer Umsetzung in der Studie COMMANDS sowie zur bewertungsrelevanten Evidenz und Ableitung des Zusatznutzens von Luspatercept im AWG D ausgeführt.</p> <p>Zentrales Thema der nachfolgenden Stellungnahme von BMS: Angemessene Berücksichtigung des RS-Status</p> <p>Im Sinne einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens im AWG D, hält BMS – aufgrund heterogener Ergebnisse beim zentralen Wirksamkeitsendpunkt „Transfusionsfreiheit“ – eine nach RS-Status unterteilte Betrachtung der Evidenz für notwendig. Die durch das IQWiG stattdessen vorgenommene Einschränkung der Bewertungsgrundlage auf die Studienergebnisse für Patient:innen mit einem Serum-Erythropoetin (sEPO)-Spiegel < 200 U/l ist entsprechend der vom G-BA benannten zVT zwar nachvollziehbar, führt jedoch zu einem unvollständigen Bild der re-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>levanten Evidenz im vorliegenden AWG. Insbesondere liegen in der Studie COMMANDS beim zentralen Wirksamkeitsendpunkt „Transfusionsfreiheit“ relevante Unterschiede zwischen Patient:innen mit und ohne RS vor, die berücksichtigt werden sollten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Subgruppe der Patient:innen <i>mit RS</i> liegt ein beträchtlicher Vorteil von Luspatercept gegenüber Epoetin alfa vor (Ansprechen: 50 % vs. 27 %). • In der Subgruppe der Patient:innen <i>ohne RS</i> besteht dagegen eine gleichwertige Wirksamkeit von Luspatercept und Epoetin alfa (Ansprechen: 41 % vs. 42 %). <p>Diese Unterschiede in der Wirksamkeit manifestieren sich in der Gesamtpopulation in einer statistisch signifikanten Effektmodifikation nach RS-Status ($p = 0,0251$). In der vom IQWiG berücksichtigten Teilpopulation ergibt sich aus den Punktschätzern der Subgruppenanalysen zwar ein konsistentes Bild zur Gesamtpopulation (siehe <i>Tabelle 1</i>), jedoch erreicht die Effektmodifikation in dieser (kleineren) Teilpopulation keine statistische Signifikanz ($p = 0,0816$).</p> <p>Somit zieht das IQWiG gepoolte Ergebnisse für Patient:innen mit und ohne RS aus der Teilpopulation mit sEPO-Spiegel < 200 U/l für seine Bewertung zum Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ heran. Zwar zeigen auch diese gepoolten Ergebnisse weiterhin einen statistisch signifikanten Vorteil für Luspatercept, dieser fällt jedoch zwangsläufig kleiner aus als der für Patient:innen mit RS bestehende Vorteil.</p>	<p><i>Relevante Teilpopulation:</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen Gesamtpopulation der Studie COMMANDS vor, welche zu Studienbeginn sEPO < 500 U/L aufwies. Darüber hinaus demonstriert der pharmazeutische Unternehmer in der Gesamtpopulation eine Effektmodifikation nach Ringsideroblasten-Status für den Endpunkt Transfusionsfreiheit von 24 Wochen. Im Anhang des Dossiers stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse für die Teilpopulation mit sEPO-Spiegel < 200 U/L dar.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Teilpopulation mit sEPO-Spiegel < 200 U/L als relevant erachtet, da Epoetin alfa bis zu sEPO < 200 U/L zugelassen ist und eine einhellige Empfehlung für den zulassungsüberschreitenden Gebrauch aus der vorliegenden Evidenz nicht hervorgeht (siehe Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie). In der relevanten Teilpopulation ergibt sich keine signifikante Effektmodifikation nach Ringsideroblasten-Status, somit erfolgt keine weitere Unterteilung der Patientenpopulation.</p>

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p><i>Tabelle 1: Subgruppenergebnisse nach RS-Status zum Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ für die Gesamtpopulation und die Teilpopulation mit sEPO < 200 U/l der Studie COMMANDS – Luspatercept vs. Epoetin alfa</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>RS-Status</th> <th>COMMANDS Gesamtpopulation^a RR [95 %-KI]; p-Wert</th> <th>COMMANDS Teilpopulation sEPO < 200 U/l^b RR [95 %-KI]; p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RS+</td> <td>1,87 [1,35; 2,60]; p = 0,0002 (50 % vs. 27 %)</td> <td>1,65 [1,20; 2,28]; p = 0,0022 (56 % vs. 34 %)</td> </tr> <tr> <td>RS-</td> <td>0,97 [0,61; 1,55]; p = 0,9049 (41 % vs. 42 %)</td> <td>1,03 [0,67; 1,58]; p = 0,9082 (51 % vs. 50 %)</td> </tr> <tr> <td>Gepoolt</td> <td>1,52 [1,18; 1,95]; p = 0,0010 (48 % vs. 31 %)</td> <td>1,41 [1,10; 1,80]; p = 0,0066 (55 % vs. 38 %)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ergebnisse zum Anteil der Patient:innen mit Transfusionsfreiheit von 24 Wochen (Woche 1-24) im Luspatercept- bzw. Epoetin-Arm aus der Studie COMMANDS; statistisch signifikante Effekte durch Fettdruck gekennzeichnet.</p> <p>a: In der Gesamtpopulation liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch den RS-Status vor (p = 0,0251).</p> <p>b: In der vom IQWiG betrachteten Teilpopulation der Patient:innen mit sEPO < 200 U/l ist die Effektmodifikation durch den RS-Status nicht mehr nachweisbar (p = 0,0816).</p> <p>KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RS: Ringsideroblasten; sEPO: Serum-Erythropoetin</p> <p>Da das IQWiG den Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ zudem der nicht schweren Morbidität zuordnet, stuft es den gepoolten Effekt auf Basis der Ergebnisse der Teilpopulation – trotz statistischer Signifikanz – als geringfügig ein. Dadurch bleibt der Vorteil bei der Transfusionsfreiheit in der Bewertung des Zusatznutzens durch das IQWiG gänzlich unberücksichtigt.</p>			RS-Status	COMMANDS Gesamtpopulation ^a RR [95 %-KI]; p-Wert	COMMANDS Teilpopulation sEPO < 200 U/l ^b RR [95 %-KI]; p-Wert	RS+	1,87 [1,35; 2,60]; p = 0,0002 (50 % vs. 27 %)	1,65 [1,20; 2,28]; p = 0,0022 (56 % vs. 34 %)	RS-	0,97 [0,61; 1,55]; p = 0,9049 (41 % vs. 42 %)	1,03 [0,67; 1,58]; p = 0,9082 (51 % vs. 50 %)	Gepoolt	1,52 [1,18; 1,95]; p = 0,0010 (48 % vs. 31 %)	1,41 [1,10; 1,80]; p = 0,0066 (55 % vs. 38 %)	<p>a3) <u>Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind</u></p> <p><u>Morbidität</u> <i>Transfusionsfreiheit</i></p> <p>Der Endpunkt Transfusionsfreiheit ist definiert als Zeitraum ohne Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionen über eine bestimmte Dauer im Studienverlauf. Die Transfusionsfreiheit von 12 Wochen stellt den primären Endpunkt der Studie COMMANDS dar, bei einem mittleren Anstieg des Hb-Werts um $\geq 1,5$ g/dL. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen zu verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit, einschließlich der Transfusionsfreiheit bis zum Ende der primären Behandlungsphase (bis Woche 24), vorgelegt.</p> <p>Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen häufige und lebenslange EK-Transfusionen. Die erforderlichen Transfusionen können trotz einer</p>
RS-Status	COMMANDS Gesamtpopulation ^a RR [95 %-KI]; p-Wert	COMMANDS Teilpopulation sEPO < 200 U/l ^b RR [95 %-KI]; p-Wert													
RS+	1,87 [1,35; 2,60]; p = 0,0002 (50 % vs. 27 %)	1,65 [1,20; 2,28]; p = 0,0022 (56 % vs. 34 %)													
RS-	0,97 [0,61; 1,55]; p = 0,9049 (41 % vs. 42 %)	1,03 [0,67; 1,58]; p = 0,9082 (51 % vs. 50 %)													
Gepoolt	1,52 [1,18; 1,95]; p = 0,0010 (48 % vs. 31 %)	1,41 [1,10; 1,80]; p = 0,0066 (55 % vs. 38 %)													

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht von BMS wird dieses Vorgehen der Wichtigkeit des Endpunkts und der Relevanz der Ergebnisse für die Versorgung von Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen mit RS nicht gerecht. Eine adäquate Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden AWG erfordert eine differenzierte Betrachtung der Evidenz für Patient:innen mit und ohne RS.</p>	<p>Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.</p> <p>Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen 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 Transfusionsfreiheit wird eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen als maßgeblicher Zeitraum herangezogen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsfreiheit von 24 Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p> <p>Es ist keine valide Interpretation von Auswertungszeiträumen, die über die primäre Behandlungsphase (Woche 1 – 24) hinausgehen, möglich, da sich die Behandlungs- und Beobachtungsdauern unterscheiden.</p> <p>Bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Transfusionsfreiheit von 24 Wochen liegt zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Luspatercept im Vergleich zu Epoetin alfa vor. Eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen wurde im Interventionsarm bei 79 Personen (54,5 %) und im Kontrollarm bei 55 Personen (38,2 %)</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diskussion der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ihrer Umsetzung in der pivotalen Studie COMMANDS</p> <p>Der G-BA hat für Luspatercept im AWG D folgende zVT festgelegt:</p> <p><i>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>Erythropoetin stimulierende Faktoren (Erythropoetin alfa/ Erythropoetin zeta; nur bei Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel von < 200 U/l)</i><i>Einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie</i><i>Lenalidomid (nur für Patient:innen mit einer isolierten Deletion 5q, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind)</i> <p><i>unter Berücksichtigung des sEPO-Spiegels, der Zytogenetik und der Vortherapie.</i></p>	<p>beobachtet (Relatives Risiko = 1,41; 95 % Konfidenzintervall = [1,10; 1,80]; p-Wert = 0,007; absolute Differenz = +16,3 %).</p> <p>Insgesamt lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit von 24 Wochen hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept feststellen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abweichend hiervon betrachtet BMS für Luspatercept in AWG D die folgende zVT als angemessen:</p> <p><i>Erythropoetin alfa bzw. Erythropoetin zeta mit einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie.</i></p> <p>Die Herleitung der zVT durch den G-BA entspricht aus Sicht von BMS nur zum Teil dem aktuellen medizinischen Erkenntnisstand. Insbesondere vertritt BMS eine abweichende Auffassung zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Erythropoese-stimulierenden Agenzien (ESA) bei Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel ≥ 200 U/l. Darüber hinaus ist das AWG von Lenalidomid vom AWG von Luspatercept abzugrenzen (siehe spezifischer Teil der Stellungnahme, S.82).</p> <p><i>Zweckmäßigkeit von ESA bei Patient:innen mit sEPO-Spiegel < 500 U/l</i></p> <p>Die ESA Epoetin alfa und zeta sind zur Behandlung von Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel < 200 U/l zugelassen [4, 5]. Die Zulassungseinschränkung der ESA auf Patient:innen mit sEPO-Spiegel < 200 U/l war in erster Linie darin begründet, dass in der Zulassungsstudie EPOANE zu wenige Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel > 200 U/l untersucht wurden [4, 6]. Die nationalen und internationalen Leitlinien empfehlen dennoch – anstelle einer alleinigen Supportivtherapie mit EK-Transfusionen – den zulassungsüberschreitenden Einsatz von ESA zur Behandlung von Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Grundsätzlich sind zur Therapie des myelodysplastischen Syndroms bzw. der Anämie aufgrund eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko die erythropoesestimulierenden Faktoren Epoetin alfa und zeta, Erythrozytenkonzentrate sowie Imatinib, Azacitidin und Lenalidomid zugelassen. Die Zulassungen sind jeweils auf bestimmte Therapiesituationen eingeschränkt. Zur Behandlung der transfusionsbedingten Eisenüberladung sind die Eisenchelatoren Deferasirox und Deferoxamin zugelassen.</p> <p>zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt in der Indikation des MDS eine allogene Stammzelltransplantation in Frage. Für die vorliegende Behandlungssituation wird jedoch davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht infrage kommen.</p> <p>zu 3. Es liegt ein Beschluss zu Luspatercept vom 2. November 2023 mit dem Anwendungsgebiet: „Luspatercept wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>< 500 U/l (siehe Abbildung 1 der Onkopedia-Leitlinie bzw. nachfolgende <i>Abbildung 1</i> der Stellungnahme) [7-9].</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf ESA wird gemäß Leitlinie mithilfe des prädiktiven Nordic Scores abgeschätzt, welcher den sEPO-Spiegel, den Transfusionsbedarf und das Krankheitsrisiko der MDS-Patient:innen berücksichtigt [10]. Dabei hat ein sEPO-Spiegel von 200 U/l den gleichen Einfluss auf das Ergebnis des Nordic Scores wie ein sEPO-Spiegel von 500 U/l. Ein sEPO-Spiegel < 200 U/l ist daher keine Voraussetzung für ein Ansprechen auf ESA bei Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen. Erst sEPO-Spiegel > 500 U/l führen zu einer Reduktion des Nordic Scores und damit zu einer geringeren Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf ESA [10-12].</p> <p>Vor diesem Hintergrund stellt die alleinige Supportivtherapie mit bedarfsgerechten EK-Transfusionen in Kombination mit einer Chelattherapie bei Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel < 500 U/l, bei denen gemäß Nordic Score eine mittlere bis gute Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf ESA anzunehmen ist, eine inadäquate Versorgung der Patient:innen dar [7]. Aus Sicht von BMS ist die zulassungsüberschreitende Anwendung der ESA einer alleinigen Supportivtherapie mit EK-Transfusionen gemäß dem aktuellen medizinischen Kenntnisstand regelhaft vorzuziehen.</p>	<p>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.“ vor.</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.</p> <p>Aus den für das vorliegende Anwendungsgebiet identifizierten Leitlinien als auch der schriftlichen Äußerung der DGHO gehen verschiedene Therapieempfehlungen in Abhängigkeit der Subform des MDS hervor.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In den vorliegenden Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der DGHO wird eine Therapie mit erythropoesestimulierenden Faktoren bei Patientinnen und Patienten mit einem Epoetin-Serumspiegel (sEPO) < 200 U/L empfohlen. Gleichzeitig wird ein mögliches Ansprechen bei Patientinnen und Patienten mit einem sEPO bis zu 500 U/L genannt. Epoetin alfa / Epoetin zeta sind im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nur zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem sEPO < 200 U/L zugelassen.</p> <p>In der zulassungsrelevanten Studie zu Epoetin alfa, in die Patientinnen und Patienten bis sEPO von 500 U/L eingeschlossen wurden, zeigte sich, dass alle Patientinnen und Patienten mit einem Ansprechen einen sEPO von < 200 U/L aufwiesen¹. Es kann daher nicht abgeleitet werden, dass der</p>

¹ Fenaux et al., A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia*. 2018 Dec;32(12):2648-2658.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zulassungsüberschreitende Einsatz von Epoetin alfa bei Patientinnen und Patienten mit sEPO zwischen 200 und 500 U/L nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Aus Sicht des G-BA stellen die Aussagen in den Leitlinien für den Einsatz bei Patientinnen und Patienten mit sEPO zwischen 200 und 500 U/L keine eindeutige Empfehlung dar, sondern beschreiben lediglich die Möglichkeit eines Ansprechens. Daher werden erythropoesestimulierende Faktoren entsprechend der Zulassung nur für Patientinnen und Patienten mit einem sEPO von < 200 U/L im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Gemäß der Arzneimittel-Richtlinie (Anlage VIIa: Biologika und Biosimilars, Stand 17.Februar 2023) werden Arzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin zeta als im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel zu dem Original-/Referenzarzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin alfa ausgewiesen.</p> <p>Weiterhin wird in den vorliegenden Leitlinien sowie in der schriftlichen Äußerung der DGHO Lenalidomid für Patientinnen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Patienten mit einer del(5q)-Mutation (MDS del(5q)) empfohlen. Patientinnen und Patienten mit einem MDS mit einer del(5q)-Mutation stellen gemäß WHO-Klassifikation² eine distinkte Subentität des MDS dar und sind diagnostisch klar abgrenzbar. Diese Patientengruppe ist vom geplanten Anwendungsgebiet, welches allgemein auf die Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie bei MDS abstellt, formal umfasst. Daher wird für die zweckmäßige Vergleichstherapie Lenalidomid als Bestandteil einer patientenindividuellen Therapie bestimmt. Gemäß der vorliegenden Evidenz sollen dabei nur Patientinnen und Patienten mit Lenalidomid behandelt werden, die eine isolierte Deletion 5q aufweisen und bei denen andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind.</p>

² Arber et al.; International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data; *Blood* (2022) 140 (11): 1200–1228.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusätzlich zur systemischen Therapie mit erythropoesestimulierenden Faktoren oder Lenalidomid kann im Rahmen der patientenindividuellen Therapie aufgrund der Transfusionsabhängigkeit eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie angezeigt sein. Die Chelattherapie dient der Vermeidung einer bedrohlichen Eisenüberladung des Organismus. Dabei wird Deferasirox zur Behandlung der chronischen, transfusionsbedingten Eisenüberladung bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren und älter eingesetzt, wenn eine Deferoxamin-Therapie kontraindiziert oder unangemessen ist.</p> <p>Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen bei Bedarf die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelationstherapie sowie weitere Supportivmaßnahmen (u.a. Thrombozytenkonzentrate, Infektions-management) durchgeführt werden.</p> <p>Zudem sollte eine Anpassung der Studienmedikation/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin bzw. des Patienten in beiden Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei</p>

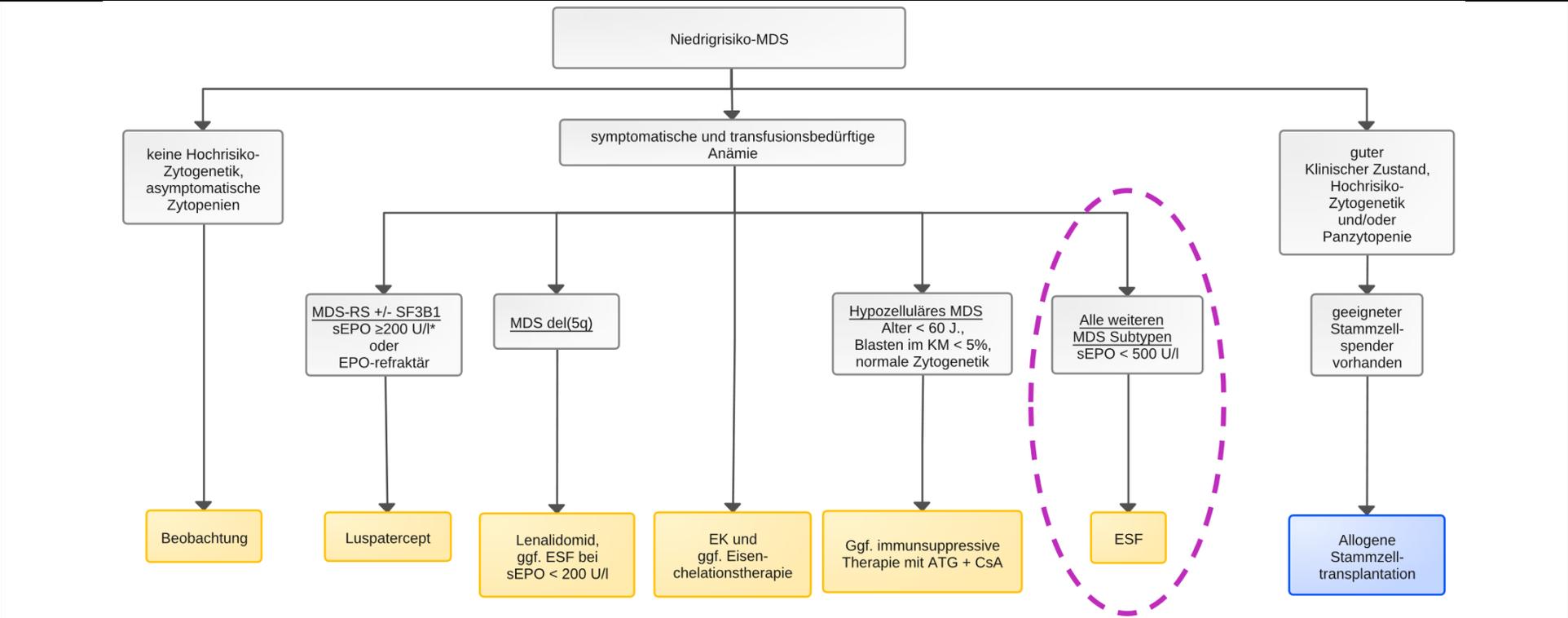
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen.</p> <p>Somit stehen für die Patientinnen und Patienten verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die Auswahl der Therapieoption erfolgt anhand von verschiedenen patientenindividuellen Faktoren, zu denen insbesondere der Erythropoetin-Serumspiegel, die Zytogenetik und die Vortherapie zählen.</p> <p>Vom G-BA wird folglich eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von erythropoesestimulierenden Faktoren, einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie und Lenalidomid unter Berücksichtigung des Erythropoetin-Serumspiegels, der Zytogenetik und der Vortherapie bestimmt.</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten, welche nach 16 Wochen ein unzureichendes Ansprechen auf Epoetin zeigen, wird in der vorliegenden Indikation die Anwendung von Epoetin in Kombination mit Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF) gemäß vorliegender Evidenz als weitere Therapieoption genannt. G-CSF ist für dieses Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Es lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von G-CSF nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. G-CSF wird daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für den Wirkstoff Imatinib, der für Erwachsene mit myelodysplastischen/ myeloproliferativen Erkrankungen (MDS/MPD) in Verbindung mit Genumlagerungen des PDGF-Rezeptors (platelet-derived growth factor) zugelassen ist, sind in den vorliegenden Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der DGHO keine Therapieempfehlungen enthalten. Azacitidin ist nur für Erwachsene mit intermediärem Risiko 2 und hohem Risiko nach International Prognostic Scoring System (IPSS) zugelassen und stellt somit keine geeignete Therapieoption für die vorliegende Patientenpopulation dar. Daher werden die Wirkstoffe Imatinib und Azacitidin nicht als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie erachtet.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Teilpopulation mit sEPO-Spiegel < 200 U/L als relevant erachtet, da Epoetin alfa bis zu sEPO < 200 U/L zugelassen ist und eine einhellige Empfehlung für den zulassungsüberschreitenden Gebrauch aus der vorliegenden Evidenz nicht hervorgeht (siehe Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p>

Allgemeine Anmerkung



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

Die Bezeichnungen Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA) und Erythropoese-stimulierende Faktoren (ESF) sind synonym zu verstehen.

Abbildung 1: Therapieempfehlung für Erythropoese-stimulierende Faktoren (ESF) bei einem sEPO-Spiegel < 500 U/l gemäß Onkopedia-Leitlinie (übernommen aus Quelle [7] [Stand: Februar 2024; vor Zulassungserweiterung von Luspatercept]; nachträgliche Hervorhebung durch BMS)

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

Umsetzung der zVT in der Studie COMMANDS

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Luspatercept im AWG D beruhen auf der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie COMMANDS, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept gegenüber Epoetin alfa bei Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben, untersucht wurde. Ergänzend erhielten die Patient:innen in beiden Studienarmen im Rahmen der möglichen Begleitmedikation eine bedarfsgerechte Behandlung mit EK-Transfusionen (ggf. in Kombination mit einer Chelattherapie).

Die Behandlung mit Epoetin alfa in Verbindung mit einer bedarfsgerechten Behandlung mit EK-Transfusionen (ggf. in Kombination mit einer Chelattherapie) im Kontrollarm der Studie COMMANDS stellt aus Sicht von BMS für alle Studienteilnehmenden eine adäquate Umsetzung der zVT dar. Die Patient:innen im vorliegenden AWG D sind für eine EPO-basierte Therapie geeignet, haben diese aber noch nicht erhalten. Die Behandlung mit ESA bei einem sEPO-Spiegel < 500 U/l – entsprechend der gesamten Patientenpopulation der Studie COMMANDS – stimmt mit dem in den Leitlinien empfohlenen Therapiestandard überein und ist deshalb auch für Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel ≥ 200 U/l als Teil der zVT zu berücksichtigen.

Diskussion der bewertungsrelevanten Evidenz und Ableitung des Zusatznutzens von Luspatercept im AWG D

Berücksichtigung des RS-Status anstelle des sEPO-Spiegels

Entgegen dem Vorgehen des IQWiG hält BMS für die Nutzenbewertung im vorliegenden AWG D von Luspatercept die Berücksichtigung der Zu-

Es wird auf obenstehende Ausführungen des G-BA zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie verwiesen (Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:)

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lassungsstudie COMMANDS (Luspatercept vs. Epoetin alfa) ohne Unterteilung nach dem sEPO-Spiegel der Patient:innen für angemessen. In Abwesenheit etwaiger Effektmodifikationen durch den sEPO-Spiegel sieht BMS eine Bewertung unter ausschließlicher Berücksichtigung der Teilpopulation mit einem sEPO-Spiegel < 200 U/l als nicht sachgerecht an, da hierdurch die Evidenzbasis eingeschränkt und die Ergebnissicherheit verringert wird. Vielmehr sollte die Bewertung des Zusatznutzens in der vorliegenden Zielpopulation separat für Patient:innen mit RS und ohne RS erfolgen, da im Rahmen der Subgruppenanalysen zum zentralen Wirksamkeitsendpunkt „Transfusionsfreiheit“ in der Gesamtpopulation der Studie COMMANDS eine statistisch signifikante und klinisch relevante Effektmodifikation durch den RS-Status festgestellt wurde.</p> <p>Im vorliegenden AWG von Luspatercept ist der RS-Status als ein klinisch relevanter Einflussfaktor zu betrachten. Eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patient:innen mit und ohne RS ist inhaltlich richtig und notwendig. Der RS-Status stellt einen wichtigen medizinischen Parameter zur Diagnostik, Risikoeinschätzung und Therapieauswahl bei MDS dar und ist Bestandteil der Klassifikation der Erkrankung (gemäß WHO-Klassifikation 2016 bzw. WHO-Klassifikation 2022) [13, 14]. Im Praxisalltag wird der RS-Status bei fast 90 % der Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen erhoben. Im vormals zugelassenen AWG B von Luspatercept bedingte das Vorliegen von RS sogar eine Voraussetzung für die Therapie mit Luspatercept [15, 16].</p>	<p><i>Relevante Teilpopulation:</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen Gesamtpopulation der Studie COMMANDS vor, welche zu Studienbeginn sEPO < 500 U/L aufwies. Darüber hinaus demonstriert der pharmazeutische Unternehmer in der Gesamtpopulation eine Effektmodifikation nach Ringsideroblasten-Status für den Endpunkt Transfusionsfreiheit von 24 Wochen. Im Anhang des Dossiers stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse für die Teilpopulation mit sEPO-Spiegel < 200 U/L dar.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Teilpopulation mit sEPO-Spiegel < 200 U/L als relevant erachtet, da Epoetin alfa bis zu sEPO</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Unterschiede in der Bewertung des Zusatznutzens durch BMS und IQWiG</i></p> <p>Durch die vom IQWiG herangezogene Teilpopulation der Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel < 200 U/l sowie die fehlende Unterteilung nach RS-Status, ergeben sich in Bezug auf die bewertungsrelevanten Effekte zum Zusatznutzen gravierende Unterschiede in der Betrachtungsweise von BMS und IQWiG (siehe <i>Tabelle 2</i>).</p>	<p>< 200 U/L zugelassen ist und eine einhellige Empfehlung für den zulassungsüberschreitenden Gebrauch aus der vorliegenden Evidenz nicht hervorgeht (siehe Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie). In der relevanten Teilpopulation ergibt sich keine signifikante Effektmodifikation nach Ringsideroblasten-Status, somit erfolgt keine weitere Unterteilung der Patientenpopulation.</p>

Allgemeine Anmerkung

Tabelle 2: Bewertungsrelevante Effekte für die Gesamtpopulation und die Teilpopulation mit einem sEPO-Spiegel < 200 U/l der Studie COMMANDS – Luspatercept vs. Epoetin alfa

Bewertungsrelevante Endpunkte ^a	<u>Bewertungsgrundlage BMS</u>		<u>Bewertungsgrundlage IQWiG</u>		
	COMMANDS Gesamtpopulation RR [95 %-KI]; p-Wert		COMMANDS Teilpopulation mit sEPO < 200 U/l RR [95 %-KI]; p-Wert		
Morbidität					
	<u>Split nach RS-Status</u> (p-Wert des Interaktionstests: p = 0,0251)		<u>Kein Split nach RS-Status</u> (p-Wert des Interaktionstests: p = 0,0816)		
Transfusionsfreiheit von 24 Wochen	RS+	1,87 [1,35; 2,60]; 0,0002 (50 % vs. 27 %)	↑	1,41 [1,10; 1,80]; 0,0066 (55 % vs. 38 %)	↗
	RS-	0,97 [0,61; 1,55]; 0,9049 (41 % vs. 42 %)	↔		
Sicherheit					
Augenerkrankungen		6,03 [2,17; 16,73]; 0,0006 (14 % vs. 2 %)	↓	7,70 [2,31; 25,69]; 0,0009 (16 % vs. 2 %)	↓
Infektion der oberen Atemwege		0,29 [0,10; 0,88]; 0,0288 (2 % vs. 7 %)	↑	0,29 [0,08; 1,02]; 0,0545 (2 % vs. 7 %)	↔
Pneumonie		0,18 [0,04; 0,84]; 0,0289 (1 % vs. 7 %)	↑	0,22 [0,05; 1,00]; 0,0497 (1 % vs. 7 %)	↗

a: Endpunkte, bei denen in der Gesamtpopulation ein signifikanter und bewertungsrelevanter Unterschied vorliegt.

↑ / ↓ : Statistisch signifikanter und bewertungsrelevanter Vorteil bzw. Nachteil von Luspatercept

↗ : Statistisch signifikanter Vorteil, der gemäß IQWiG-Methoden [17] jedoch als geringfügig einzustufen ist (keine Berücksichtigung in der Bewertung des IQWiG)

↔ : Kein statistisch signifikanter Unterschied

Statistisch signifikante Effekte durch Fettdruck gekennzeichnet. KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RS: Ringsideroblasten; sEPO: Serum-Erythropoetin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Bewertung durch das IQWiG</i></p> <p>In der vom IQWiG herangezogenen Teilpopulation mit sEPO-Spiegel < 200 U/l ergibt sich nur ein einziger bewertungsrelevanter Gruppenunterschied, der das UE „Augenerkrankungen“ betrifft und zuungunsten von Luspatercept ausfällt. Die Vorteile von Luspatercept aus den Auswertungen zur Gesamtpopulation gehen dagegen gänzlich verloren. Insbesondere erreicht die Effektmodifikation nach RS-Status beim Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ in der Teilpopulation keine statistische Signifikanz, sodass das IQWiG bei diesem Endpunkt die gepoolten Ergebnisse von Patient:innen mit und ohne RS heranzieht. Zwar zeigen auch diese gepoolten Ergebnisse weiterhin einen statistisch signifikanten Vorteil für Luspatercept (RR [95 %-KI] = 1,41 [1,10; 1,80]; p = 0,0066), dieser fällt jedoch zwangsläufig kleiner aus als der für Patient:innen mit RS bestehende Vorteil. Der gepoolte Effekt wurde vom IQWiG als geringfügig eingestuft, da es die Transfusionsfreiheit der nicht schweren Morbidität zuordnet (siehe hierzu auch spezifischen Teil der Stellungnahme, Seite 92).</p> <p>Insgesamt führt das Vorgehen des IQWiG zu einem unvollständigen Bild der Evidenz, das die für die Bewertung tatsächlich relevanten Effekte von Luspatercept nicht angemessen berücksichtigt.</p> <p><i>Bewertung durch BMS</i></p> <p>Aus Sicht von BMS stellt die Gesamtpopulation der Studie COMMANDS unabhängig vom sEPO-Spiegel die bewertungsrelevante Evidenzgrundlage dar. Darüber hinaus ist beim Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ die</p>	<p>Es wird auf obenstehende Ausführungen des G-BA zur relevanten Teilpopulation verwiesen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>statistisch signifikante und klinisch relevante Effektmodifikation durch den RS-Status zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patient:innen <u>mit RS</u> liegt in der Gesamtpopulation hinsichtlich des Erreichens einer langfristigen <u>Transfusionsfreiheit</u> (24 Wochen) ein statistisch signifikanter <u>Vorteil</u> von Luspatercept gegenüber Epoetin alfa vor (RR [95 %-KI] = 1,87 [1,35; 2,60]; p=0,0002), der im Ausmaß als <u>beträchtlich</u> eingestuft wird. • Bei Patient:innen <u>ohne RS</u> liegt in Bezug auf die Transfusionsfreiheit kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI] = 0,97 [0,61; 1,55]; 0,9049). Luspatercept und Epoetin alfa weisen hier eine <u>gleichwertige Wirksamkeit</u> auf. <p>Darüber hinaus ist aufgrund der Ergebnisse in der Gesamtpopulation <u>insgesamt</u> von einem <u>ausgewogenen Sicherheitsprofil</u> von Luspatercept und Epoetin alfa auszugehen (wobei hier für keine der beobachteten positiven oder negativen Effekte eine Rationale für einen Zusammenhang mit der Studientherapie bekannt ist).</p> <p><i>Fazit zum Zusatznutzen</i></p> <p>Aus Sicht von BMS ergibt sich somit in der Gesamtschau für erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS <u>mit RS</u> ein <u>beträchtlicher Zusatznutzen</u> von Luspatercept; dagegen ist für erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS <u>ohne RS</u> ein <u>Zusatznutzen nicht belegt</u>.</p>	<p>a1) <u>Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zur Zensierung der Patientin oder des Patienten.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Transfusionsfreiheit</i></p> <p>Der Endpunkt Transfusionsfreiheit ist definiert als Zeitraum ohne Erythrozytenkonzentrat (EK-)-Transfusionen über eine bestimmte Dauer im Studienverlauf. Die Transfusionsfreiheit von 12 Wochen stellt den primären Endpunkt der Studie COMMANDS dar, bei einem mittleren Anstieg des Hb-Werts um $\geq 1,5$ g/dL. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auswertungen zu verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit, einschließlich der Transfusionsfreiheit bis zum Ende der primären Behandlungsphase (bis Woche 24), vorgelegt.</p> <p>Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen häufige und lebenslange EK-Transfusionen. Die erforderlichen Transfusionen können trotz einer Eiseneleminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.</p> <p>Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen 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 Transfusionsfreiheit wird eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen als maßgeblicher Zeitraum herangezogen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsfreiheit von 24 Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p> <p>Es ist keine valide Interpretation von Auswertungszeiträumen, die über die primäre Behandlungsphase (Woche 1 – 24) hinausgehen, möglich, da sich die Behandlungs- und Beobachtungsdauern unterscheiden.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Spezifische Aspekte der Stellungnahme von BMS</p> <p>Im Folgenden möchte BMS weiterhin zu den nachstehenden spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung Stellung nehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zweckmäßige Vergleichstherapie – Lenalidomid (Seite 82) • Augenerkrankungen (Seite 88) • Einordnung des Schweregrades der Transfusionsvermeidung 	<p>Bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Transfusionsfreiheit von 24 Wochen liegt zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Luspatercept im Vergleich zu Epoetin alfa vor. Eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen wurde im Interventionsarm bei 79 Personen (54,5 %) und im Kontrollarm bei 55 Personen (38,2 %) beobachtet (Relatives Risiko = 1,41; 95 % Konfidenzintervall = [1,10; 1,80]; p-Wert = 0,007; absolute Differenz = +16,3 %).</p> <p>Insgesamt lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit von 24 Wochen hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept feststellen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Seite 92)</p> <ul style="list-style-type: none">• Beständigkeit der Effekte zur Transfusionsfreiheit (Seite 95)• Unsicherheiten hinsichtlich der IPSS-R-Klassifikation (Seite 98)• Größe der Zielpopulation (Seite 101)• Jahrestherapiekosten Luspatercept (Seite 106)• Jahrestherapiekosten Deferasirox (Seite 124)• Infusionssysteme für die Gabe von Deferoxamin (Seite 125)• Jahrestherapiekosten Lenalidomid (Seite 127)• Versorgungsanteile (Seite 129)	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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.18	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Lenalidomid</u></p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p><i>„Jedoch weicht der pU von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Dies wird im Folgenden erläutert.</i></p> <p><i>Gemäß G-BA kommt Lenalidomid für Patientinnen und Patienten mit einer isolierten Deletion 5q als Therapieoption infrage, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind. Der pU sieht jedoch für beide der oben genannten Populationen abweichend vom G-BA Lenalidomid nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Der pU begründet dies mit Verweis auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation damit, dass der Einsatz von Luspatercept bei Patientinnen und Patienten mit MDS del(5q) zulassungsüberschreitend sei. Er geht davon aus, dass Luspatercept für diese spezielle Patientengruppe regelhaft nicht infrage kommt. Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist nicht sachgerecht. Patientinnen und Patienten mit MDS del(5q) sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst, welches entsprechend der Zulassung von Luspatercept auf die Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie aufgrund von</i></p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</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)
	<p><i>MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko abstellt.“</i></p> <p>Anmerkung von BMS:</p> <p>Die zugelassenen AWG von Luspatercept und Lenalidomid sind voneinander abzugrenzen.</p> <p>Lenalidomid ist gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation lediglich als Monotherapie bei Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen mit einer isolierten Deletion am langen Arm (q) von Chromosom 5 (MDS del(5q)) zugelassen, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind [18]. MDS del(5q) sind gemäß der WHO-Klassifikation eine klar von anderen MDS-Subtypen abzugrenzende Krankheitsentität, für die Lenalidomid explizit zugelassen ist und von den aktuellen Leitlinien empfohlen wird [7-9].</p> <p>Das vollständige AWG von Luspatercept lautet gemäß aktueller Fachinformation [18]: „Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation].“ Für MDS werden in Abschnitt 5.1. der Fachinformation die durch die Studien COMMANDS und MEDALIST von der Zu-</p>	

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>lassung umfassten Populationen beschrieben. In beiden Studien wurden Patient:innen mit MDS del(5q) ausgeschlossen, sodass keine zulassungsbegründenden Daten für die Behandlung von Patient:innen mit MDS del(5q) vorliegen. Patient:innen mit MDS del(5q) waren somit auch nicht Bestandteil der Bewertung der Indikationserweiterung von Luspatercept durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorgenannten Aspekte ist davon auszugehen, dass Luspatercept nicht als Therapieoption für MDS del(5q)-Patient:innen in Frage kommt und Lenalidomid nicht für die Therapiesituation im vorliegenden AWG von Luspatercept geeignet ist. Folgerichtig war Lenalidomid auch in der frühen Nutzenbewertung von Luspatercept im AWG B nicht Teil der zVT. Die im aktuellen Verfahren vorliegende Abweichung hiervon ist weiterhin hinsichtlich § 6 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung nicht gerechtfertigt und nicht nachvollziehbar, da sich die Zielpopulationen von AWG B und AWG D lediglich hinsichtlich der Vortherapie und des RS-Status unterscheiden. Eine Änderung der Leitlinien hinsichtlich der Anwendung von Lenalidomid oder der Behandlung der abweichenden Therapiesituation bei MDS del(5q) ist in der Zeit seit der letzten Nutzenbewertung bis heute nicht erfolgt. Im Sinne einer ein-</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)
	<p>heitlichen Bewertung ist somit Lenalidomid ebenso für AWG D und E von der zVT auszuschließen [16, 19].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund des eingeschränkten AWGs von Lenalidomid, das vom AWG von Luspatercept abzugrenzen ist, stellt Lenalidomid im AWG D und E keine geeignete zVT dar.</p>	<p>b) <u>Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind; sowie Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Luspatercept:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erythropoesestimulierende Faktoren (Erythropoetin alfa/ Erythropoetin zeta; nur bei Patientinnen und

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>Patienten mit einem Erythropoetin-Serumspiegel von < 200 U/L)</p> <ul style="list-style-type: none"> - einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie - Lenalidomid (nur für Patientinnen und Patienten mit einer isolierten Deletion 5q, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind) <p>unter Berücksichtigung des Erythropoetin-Serumspiegels, der Zytogenetik und der Vortherapie</p> <p>Weiterhin wird in den vorliegenden Leitlinien sowie in der schriftlichen Äußerung der DGHO Lenalidomid für Patientinnen und Patienten mit einer del(5q)-Mutation (MDS del(5q)) empfohlen. Patientinnen und Patienten mit einem MDS mit einer</p>

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)
		del(5q)-Mutation stellen gemäß WHO-Klassifikation ¹ eine distinkte Subentität des MDS dar und sind diagnostisch klar abgrenzbar. Diese Patientengruppe ist vom geplanten Anwendungsgebiet, welches allgemein auf die Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie bei MDS abstellt, formal umfasst. Daher wird für die zweckmäßige Vergleichstherapie Lenalidomid als Bestandteil einer patientenindividuellen Therapie bestimmt. Gemäß der vorliegenden Evidenz sollen dabei nur Patientinnen und Patienten mit Lenalidomid behandelt werden, die eine isolierte Deletion 5q aufweisen und bei denen andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind.

¹ Arber et al.; International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data; *Blood* (2022) 140 (11): 1200–1228.

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.62	<p><u>Augenerkrankungen</u></p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p><i>„In der Gesamtschau zeigt sich ein negativer Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Augenerkrankungen (UEs) mit dem Ausmaß beträchtlich und der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunktes. Dieser negative Effekt von Luspatercept in einem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen wird als nicht ausreichend angesehen, um einen geringeren Nutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.“</i></p> <p>Anmerkung von BMS:</p> <p>Für die Systemorganklasse (SOC) „Augenerkrankungen“ zeigte sich in der Studie COMMANDS in Woche 1-24 ein bewertungsrelevanter</p>	

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>Unterschied zuungunsten von Luspatercept (RR [95 %-KI] = 6,03 [2,17; 16,73]; p = 0,0006).</p> <p>Die Ereignisse der SOC „Augenerkrankungen“ waren überwiegend weder schwer noch schwerwiegend: Im Luspatercept-Arm trat bei jeweils 1,1 % der Patient:innen ein schweres bzw. schwerwiegendes Ereignis auf; im Epoetin-Arm trat bei 0,6 % der Patient:innen ein schweres und 0 % der Patient:innen ein schwerwiegendes Ereignis auf. Keines der Ereignisse der SOC führte zu einem Therapieabbruch.</p> <p>Die Krankheitsbilder der in der SOC „Augenerkrankungen“ zusammengefassten UE sind vorliegend sehr unterschiedlich und weisen lediglich dieselbe Lokalisation auf, wobei es in der Studie COMMANDS zu keiner Häufung einzelner Preferred Terms (PTs) kam. So traten einzelne PTs bei maximal 1,6 % der Patient:innen auf (Tabelle 3).</p> <p><i>Tabelle 3: In der SOC „Augenerkrankungen“ aufgetretene UEs gemäß Preferred Term – Ergebnisse aus Woche 1-24 der Studie COMMANDS</i></p>	

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)																																																																																																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 526 627 590">System Organ Class Preferred Term</th> <th colspan="2" data-bbox="627 526 929 590">Luspatercept (N = 182)</th> <th colspan="2" data-bbox="929 526 1164 590">Epoetin alfa (N = 181)</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="627 590 772 630">Alle</th> <th data-bbox="772 590 929 630">Grade ≥ 3</th> <th data-bbox="929 590 1075 630">Alle</th> <th data-bbox="1075 590 1164 630">Grade ≥ 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="291 630 627 662">Augenerkrankungen</td> <td data-bbox="627 630 772 662">25 (13,7)</td> <td data-bbox="772 630 929 662">2 (1,1)</td> <td data-bbox="929 630 1075 662">4 (2,2)</td> <td data-bbox="1075 630 1164 662">1 (0,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 662 627 694"> Schwellung des Augenlids</td> <td data-bbox="627 662 772 694">3 (1,6)</td> <td data-bbox="772 662 929 694">0</td> <td data-bbox="929 662 1075 694">0</td> <td data-bbox="1075 662 1164 694">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 694 627 726"> Sehverschlechterung</td> <td data-bbox="627 694 772 726">3 (1,6)</td> <td data-bbox="772 694 929 726">0</td> <td data-bbox="929 694 1075 726">0</td> <td data-bbox="1075 694 1164 726">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 726 627 758"> Blepharitis</td> <td data-bbox="627 726 772 758">2 (1,1)</td> <td data-bbox="772 726 929 758">0</td> <td data-bbox="929 726 1075 758">0</td> <td data-bbox="1075 726 1164 758">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 758 627 790"> Katarakt</td> <td data-bbox="627 758 772 790">2 (1,1)</td> <td data-bbox="772 758 929 790">0</td> <td data-bbox="929 758 1075 790">2 (1,1)</td> <td data-bbox="1075 758 1164 790">1 (0,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 790 627 821"> Tränensekretion verstärkt</td> <td data-bbox="627 790 772 821">1 (0,5)</td> <td data-bbox="772 790 929 821">0</td> <td data-bbox="929 790 1075 821">1 (0,6)</td> <td data-bbox="1075 790 1164 821">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 821 627 853"> Augenlidptosis</td> <td data-bbox="627 821 772 853">1 (0,5)</td> <td data-bbox="772 821 929 853">1 (0,5)</td> <td data-bbox="929 821 1075 853">0</td> <td data-bbox="1075 821 1164 853">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 853 627 885"> Makulaloch</td> <td data-bbox="627 853 772 885">1 (0,5)</td> <td data-bbox="772 853 929 885">1 (0,5)</td> <td data-bbox="929 853 1075 885">0</td> <td data-bbox="1075 853 1164 885">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 885 627 917"> Augenlidblutung</td> <td data-bbox="627 885 772 917">0</td> <td data-bbox="772 885 929 917">0</td> <td data-bbox="929 885 1075 917">1 (0,6)</td> <td data-bbox="1075 885 1164 917">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 917 627 949"> Hypermetropie</td> <td data-bbox="627 917 772 949">0</td> <td data-bbox="772 917 929 949">0</td> <td data-bbox="929 917 1075 949">1 (0,6)</td> <td data-bbox="1075 917 1164 949">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 949 627 981"> Optikusatrophie</td> <td data-bbox="627 949 772 981">0</td> <td data-bbox="772 949 929 981">0</td> <td data-bbox="929 949 1075 981">1 (0,6)</td> <td data-bbox="1075 949 1164 981">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 981 627 1013"> Neuropathie des Nervus opticus</td> <td data-bbox="627 981 772 1013">0</td> <td data-bbox="772 981 929 1013">0</td> <td data-bbox="929 981 1075 1013">1 (0,6)</td> <td data-bbox="1075 981 1164 1013">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1013 627 1045"> Presbyopie</td> <td data-bbox="627 1013 772 1045">0</td> <td data-bbox="772 1013 929 1045">0</td> <td data-bbox="929 1013 1075 1045">1 (0,6)</td> <td data-bbox="1075 1013 1164 1045">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1045 627 1077"> Ulzerative Keratitis</td> <td data-bbox="627 1045 772 1077">1 (0,5)</td> <td data-bbox="772 1045 929 1077">0</td> <td data-bbox="929 1045 1075 1077">0</td> <td data-bbox="1075 1045 1164 1077">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1077 627 1109"> Blindheit vorübergehend</td> <td data-bbox="627 1077 772 1109">1 (0,5)</td> <td data-bbox="772 1077 929 1109">0</td> <td data-bbox="929 1077 1075 1109">0</td> <td data-bbox="1075 1077 1164 1109">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1109 627 1141"> Blindhautblutung</td> <td data-bbox="627 1109 772 1141">1 (0,5)</td> <td data-bbox="772 1109 929 1141">0</td> <td data-bbox="929 1109 1075 1141">0</td> <td data-bbox="1075 1109 1164 1141">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1141 627 1173"> Doppeltsehen</td> <td data-bbox="627 1141 772 1173">1 (0,5)</td> <td data-bbox="772 1141 929 1173">0</td> <td data-bbox="929 1141 1075 1173">0</td> <td data-bbox="1075 1141 1164 1173">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1173 627 1204"> Augenschmerzen</td> <td data-bbox="627 1173 772 1204">1 (0,5)</td> <td data-bbox="772 1173 929 1204">0</td> <td data-bbox="929 1173 1075 1204">0</td> <td data-bbox="1075 1173 1164 1204">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1204 627 1236"> Augenjucken</td> <td data-bbox="627 1204 772 1236">1 (0,5)</td> <td data-bbox="772 1204 929 1236">0</td> <td data-bbox="929 1204 1075 1236">0</td> <td data-bbox="1075 1204 1164 1236">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1236 627 1268"> Schwellung des Auges</td> <td data-bbox="627 1236 772 1268">1 (0,5)</td> <td data-bbox="772 1236 929 1268">0</td> <td data-bbox="929 1236 1075 1268">0</td> <td data-bbox="1075 1236 1164 1268">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1268 627 1300"> Augenlidödem</td> <td data-bbox="627 1268 772 1300">1 (0,5)</td> <td data-bbox="772 1268 929 1300">0</td> <td data-bbox="929 1268 1075 1300">0</td> <td data-bbox="1075 1268 1164 1300">0</td> </tr> </tbody> </table>	System Organ Class Preferred Term	Luspatercept (N = 182)		Epoetin alfa (N = 181)			Alle	Grade ≥ 3	Alle	Grade ≥ 3	Augenerkrankungen	25 (13,7)	2 (1,1)	4 (2,2)	1 (0,6)	Schwellung des Augenlids	3 (1,6)	0	0	0	Sehverschlechterung	3 (1,6)	0	0	0	Blepharitis	2 (1,1)	0	0	0	Katarakt	2 (1,1)	0	2 (1,1)	1 (0,6)	Tränensekretion verstärkt	1 (0,5)	0	1 (0,6)	0	Augenlidptosis	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	Makulaloch	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	Augenlidblutung	0	0	1 (0,6)	0	Hypermetropie	0	0	1 (0,6)	0	Optikusatrophie	0	0	1 (0,6)	0	Neuropathie des Nervus opticus	0	0	1 (0,6)	0	Presbyopie	0	0	1 (0,6)	0	Ulzerative Keratitis	1 (0,5)	0	0	0	Blindheit vorübergehend	1 (0,5)	0	0	0	Blindhautblutung	1 (0,5)	0	0	0	Doppeltsehen	1 (0,5)	0	0	0	Augenschmerzen	1 (0,5)	0	0	0	Augenjucken	1 (0,5)	0	0	0	Schwellung des Auges	1 (0,5)	0	0	0	Augenlidödem	1 (0,5)	0	0	0	
System Organ Class Preferred Term	Luspatercept (N = 182)		Epoetin alfa (N = 181)																																																																																																																		
	Alle	Grade ≥ 3	Alle	Grade ≥ 3																																																																																																																	
Augenerkrankungen	25 (13,7)	2 (1,1)	4 (2,2)	1 (0,6)																																																																																																																	
Schwellung des Augenlids	3 (1,6)	0	0	0																																																																																																																	
Sehverschlechterung	3 (1,6)	0	0	0																																																																																																																	
Blepharitis	2 (1,1)	0	0	0																																																																																																																	
Katarakt	2 (1,1)	0	2 (1,1)	1 (0,6)																																																																																																																	
Tränensekretion verstärkt	1 (0,5)	0	1 (0,6)	0																																																																																																																	
Augenlidptosis	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0																																																																																																																	
Makulaloch	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0																																																																																																																	
Augenlidblutung	0	0	1 (0,6)	0																																																																																																																	
Hypermetropie	0	0	1 (0,6)	0																																																																																																																	
Optikusatrophie	0	0	1 (0,6)	0																																																																																																																	
Neuropathie des Nervus opticus	0	0	1 (0,6)	0																																																																																																																	
Presbyopie	0	0	1 (0,6)	0																																																																																																																	
Ulzerative Keratitis	1 (0,5)	0	0	0																																																																																																																	
Blindheit vorübergehend	1 (0,5)	0	0	0																																																																																																																	
Blindhautblutung	1 (0,5)	0	0	0																																																																																																																	
Doppeltsehen	1 (0,5)	0	0	0																																																																																																																	
Augenschmerzen	1 (0,5)	0	0	0																																																																																																																	
Augenjucken	1 (0,5)	0	0	0																																																																																																																	
Schwellung des Auges	1 (0,5)	0	0	0																																																																																																																	
Augenlidödem	1 (0,5)	0	0	0																																																																																																																	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="291 526 1164 662"> <tr> <td>Glaukom</td> <td>1 (0,5)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Okuläre Hyperämie</td> <td>1 (0,5)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Netzhautablösung</td> <td>1 (0,5)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Sehen verschwommen</td> <td>1 (0,5)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </table> <p>Anzahl (%) der Patient:innen mit UE aus der SOC „Augenerkrankungen“ in Woche 1-24 der Studie COMMANDS (Kodierung nach MedDRA Version 25.1.) MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities</p> <p>Im Zulassungsverfahren von Luspatercept wurden neben der Studie COMMANDS auch weitere Studien zur Bewertung der Sicherheit bei Patient:innen mit transfusionsabhängiger Niedrigrisiko-MDS herangezogen (z. B. die Studie MEDALIST) [20]. Hierbei wurden keine Sicherheitssignale für Augenerkrankungen festgestellt. In der Fachinformation von Luspatercept finden sich daher auch keine entsprechenden Warnhinweise und Augenerkrankungen werden nicht als Nebenwirkungen aufgeführt [2].</p> <p>BMS ist keine Rationale für einen kausalen Zusammenhang zwischen der Studientherapie und dem Auftreten von Augenerkrankungen bekannt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	Glaukom	1 (0,5)	0	0	0	Okuläre Hyperämie	1 (0,5)	0	0	0	Netzhautablösung	1 (0,5)	0	0	0	Sehen verschwommen	1 (0,5)	0	0	0	<p><u>a1) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind</u></p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>Bei 90,3 % der Studienteilnehmenden im Luspatercept-Arm und 81,8 % im Epoetin alfa-Arm traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE, thromboembolische Ereignisse (schwere UEs)</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE und thromboembolische Ereignisse (schwere UEs) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p><i>Augenerkrankungen (SOC, UEs)</i></p>
Glaukom	1 (0,5)	0	0	0																		
Okuläre Hyperämie	1 (0,5)	0	0	0																		
Netzhautablösung	1 (0,5)	0	0	0																		
Sehen verschwommen	1 (0,5)	0	0	0																		

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)
	-	Für das spezifische UE der Systemorganklasse (SOC) Augenerkrankungen ergab sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Luspatercept. In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Luspatercept im Vergleich zu Epoetin alfa weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen.
S. I.58	<p><u>Einordnung des Schweregrades der Transfusionsvermeidung</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>Anmerkung von BMS: Für Patient:innen mit einer transfusionsabhängigen Anämie ist die langfristige Vermeidung von Transfusionen der entscheidende</p>	<p><u>a1) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine</u></p>

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>Maßstab für den Erfolg der Therapie und stellt somit eine deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens dar. Die Transfusions-therapie mit EK stellt für Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS eine erhebliche physische und psychische Belastung dar und ist mit potenziell schwerwiegenden Folgekomplikationen verbunden. Für Patient:innen bedeutet die langfristige Vermeidung von Transfusio-nen daher eine spürbare Linderung der Erkrankung und eine Reduktion des Risikos belastender Nebenwirkungen.</p> <p>Die langfristige Transfusionstherapie mit EK ist mit ungünstigen Langzeitfolgen assoziiert. Hierzu zählen ein reduziertes Gesamt-überleben, Eisenüberladung sowie eine verminderte Lebensqualität [21-23].</p> <p>Bei der Bewertung des Endpunkts „Transfusionsvermeidung“ bzw. „Transfusionsfreiheit“ sind sowohl das fortgeschrittene Alter der Pa-tient:innen und die damit verbundenen häufigeren Komorbiditäten, als auch die Einschränkungen und möglichen schwerwiegenden Fol-gekomplikationen der EK-Transfusionen zu berücksichtigen. Der Endpunkt kann daher aus Sicht von BMS nicht pauschal der Katego-rie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekompli-kationen zugeordnet werden.</p>	<p><u>erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind</u></p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Transfusionsfreiheit</i></p> <p>Der Endpunkt Transfusionsfreiheit ist definiert als Zeitraum ohne Erythrozytenkonzentrat (EK-)Transfusionen über eine bestimmte Dauer im Studienverlauf. Die Transfusionsfreiheit von 12 Wochen stellt den primären Endpunkt der Studie COMMANDS dar, bei einem mittleren Anstieg des Hb-Werts um $\geq 1,5$ g/dL. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen zu verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit, einschließlich der Transfusionsfreiheit bis zum Ende der primären Behandlungsphase (bis Woche 24), vorgelegt.</p> <p>Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen häufige und lebenslange EK-Transfusionen. Die erforderlichen Transfusionen können trotz einer</p>

<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ sollte der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet werden.</p>	<p>Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.</p> <p>Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen 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 Transfusionsfreiheit wird eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen als maßgeblicher Zeitraum herangezogen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsfreiheit von 24 Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p> <p>Es ist keine valide Interpretation von Auswertungszeiträumen, die über die primäre Behandlungsphase (Woche 1 – 24) hinausgehen, möglich, da sich die Behandlungs- und Beobachtungsdauern unterscheiden.</p> <p>Bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Transfusionsfreiheit von 24 Wochen liegt zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Luspatercept im Vergleich zu Epoetin alfa vor. Eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen wurde im Interventionsarm bei 79 Personen (54,5 %) und im Kontrollarm bei 55 Personen (38,2 %) beobachtet (Relatives Risiko = 1,41; 95 %</p>
---	---

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>Konfidenzintervall = [1,10; 1,80]; p-Wert = 0,007; absolute Differenz = +16,3 %).</p> <p>Insgesamt lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit von 24 Wochen hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept feststellen.</p>
S. I.35, S. I.45	<p><u>Beständigkeit der Effekte zur Transfusionsfreiheit</u></p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p><i>„Nach Woche 25 – nach Abschluss der primären Behandlungsphase – wurde die Behandlung mit der Studienmedikation während der Weiterbehandlungsphase bei Patientinnen und Patienten mit einem nachweislichen klinischen Nutzen und fehlender Krankheitsprogression fortgesetzt.“</i></p> <p><i>„Bei der Betrachtung des Zeitraums einschließlich der Weiterbehandlungsphase nach Woche 25 bzw. des gesamten Studienverlaufs bis zum spätesten Datenschnitt sind die Behandlungsdauern und die daraus resultierenden Beobachtungsdauern unterschiedlich [...]. Dadurch ist eine valide Interpretation der vom pU vorgelegten Ergeb-</i></p>	

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>nisse zum Endpunkt Transfusionsvermeidung zu Auswertungszeiträumen, die über die primäre Behandlungsphase (Woche 1 bis 24) hinausgehen, nicht möglich [...]. Für die vorliegende Bewertung wird daher eine Transfusionsvermeidung von 24 Wochen (bis zum Ende der primären Behandlungsphase [Woche 1 bis 24]) als maßgeblicher Zeitraum herangezogen. Dabei wird eine Transfusionsvermeidung von 24 Wochen grundsätzlich als ausreichend angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) ausgehen zu können.“</i></p> <p>Anmerkung von BMS:</p> <p>Wie das IQWiG sieht BMS eine Vermeidung von Transfusionen über 24 Wochen als einen langfristigen Effekt an. Zur Überprüfung der längerfristigen Transfusionsfreiheit über diesen maßgeblichen Zeitraum von 24 Wochen hinaus wurden im Dossier u. a. Auswertungen zur vollständigen Transfusionsfreiheit über 48 Wochen im Zeitraum von Woche 1-48 dargestellt (dies entspricht der bis zum Datenschnitt erreichten Mindestbehandlungsdauer aller verbliebenen Patient:innen).</p> <p>Der Anteil der Patient:innen, die im Zeitraum Woche 1-48 vollständig transfusionsfrei waren, ist dabei trotz der unterschiedlichen Beobachtungsdauern ab Woche 25 unverzerrt bewertbar: Voraus-</p>	<p>Hinsichtlich der Auswertungen zu den verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit wird eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen als maßgeblicher Zeitraum herangezogen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsfreiheit von 24 Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p> <p>Es ist keine valide Interpretation von Auswertungszeiträumen, die über die primäre Behandlungsphase (Woche 1 – 24) hinausgehen,</p>

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>setzung für die vollständige Transfusionsfreiheit in Woche 1-48 ist zwingend auch eine vollständige Transfusionsfreiheit in Woche 1-24, wobei alle Patient:innen, die diese Voraussetzung erfüllten, sich in jedem Fall auch für die Teilnahme an der Weiterbehandlungsphase nach Woche 25 qualifizierten. Somit waren nur solche Patient:innen von einem potenziellen Ausschluss von der Teilnahme an der Weiterbehandlungsphase und einer entsprechend verkürzten Beobachtungsdauer betroffen, die ohnehin keine vollständige Transfusionsfreiheit in Woche 1-48 mehr erreichen konnten.</p> <p>Die im Dossier dargestellten Auswertungen zur Transfusionsfreiheit in Woche 1-48 zeigen konsistente Effekte zur Transfusionsfreiheit in Woche 1-24. Insbesondere bestätigen die Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit in Woche 1-48 bei Patient:innen mit RS (RR [95 %-KI] = 2,39 [1,51; 3,80]; p = 0,0002), dass der deutliche Vorteil von Luspatercept gegenüber Epoetin alfa in Bezug auf die Transfusionsfreiheit auch über die primäre Behandlungsphase hinaus aufrecht erhalten wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>–</p>	<p>möglich, da sich die Behandlungs- und Beobachtungsdauern unterscheiden.</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. I.32	<p><u>Unsicherheiten hinsichtlich der IPSS-R-Klassifikation</u></p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p><i>„In der relevanten Teilpopulation (N = 289) mit Patientinnen und Patienten mit einem sEPO-Spiegel < 200 U/l hatten 27 (18,6 %) bzw. 20 (13,9 %) Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm ein intermediäres Risiko zu Studienbeginn. Im Dossier des pU liegen jedoch keine Angaben dazu vor, welchen Punktwert die Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risiko hatten. Damit ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten einen Punktwert von > 3,5 gemäß IPSS-R aufwiesen und damit nicht von der Fragestellung des G-BA umfasst sind.“</i></p> <p><i>„Da jedoch in die Studie COMMANDS nur Patientinnen und Patienten mit einem Blastenanteil im Knochenmark von < 5 % eingeschlossen wurden, für die unter Berücksichtigung der WHO-Klassifikation gemäß Leitlinie der DGHO [4] eher von einem niedrigem Risiko ausgegangen werden kann, wird angenommen, dass von einer potenziellen Untertherapie in der Studie COMMANDS allenfalls wenige Patientinnen und Patienten betroffen sind. Insgesamt führt dies nicht zu Unsicherheiten bei der Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Studie COMMANDS.“</i></p>	

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>Anmerkung von BMS:</p> <p>Grundsätzlich konnten in der Studie COMMANDS gemäß Protokoll Patient:innen mit dokumentierter MDS-Diagnose und einem sehr niedrigen, niedrigen oder intermediären Risiko gemäß IPSS-R-Klassifikation teilnehmen.</p> <p>Insgesamt wurden 63 Patient:innen mit einem intermediären Risiko randomisiert. Mehrheitlich lag der IPSS-R Score dieser Patient:innen bei 3,5. Ein höherer IPSS-R Score lag nur bei 21 der 63 Patient:innen vor, bestehend aus 15 Patient:innen mit einem Score von 4,0 (davon 10 im Luspatercept-Arm und 5 im Epoetin-Arm) und 6 Patient:innen mit einem Score von 4,5 (davon 5 im Luspatercept-Arm and 1 im Epoetin-Arm). Dies entspricht bezogen auf die Gesamtstudie einem geringen Patientenanteil von 4 % mit einem Score von 4,0 bzw. 2 % mit einem Score von 4,5.</p> <p>Allein aus dem absoluten IPSS-R Score ergibt sich jedoch keine hinreichende Indikation für eine intensivere medikamentöse Therapie im Bereich der Hochrisiko-MDS. Im Hinblick auf die Teilnahme an der Studie COMMANDS sind neben der IPSS-R Bewertung auch einschlägige Ein- und Ausschlusskriterien zu beachten. Insbesondere konnten nur Patient:innen mit einem Blastenanteil im Knochenmark von < 5 % an der Studie teilnehmen. Dieses Einschlusskriterium ist</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die Nutzenbewertung nach §35 a SGB V von Luspatercept ergeben sich hieraus keine Konsequenzen.</p>

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>wichtig, da ein erhöhter Blastenanteil als prädiktiver Faktor für die Entwicklung einer AML gilt und auf das Vorliegen eines höheren Risikos hindeuten würde. Ergänzende Ausschlusskriterien der Studie COMMANDS waren zudem eine zu niedrige Neutrophilenzahl ($ANC < 0,5 \cdot 10^9/l$) sowie eine zu niedrige Thrombozytenzahl ($< 50 \cdot 10^9/l$), da entsprechende Laborwerte einen weiteren Indikator für einen Krankheitsprogress und die Notwendigkeit weiterer, ggf. intensiverer Therapiemaßnahmen darstellen können.</p> <p>Basierend auf diesen Ein- und Ausschlusskriterien der Studie COMMANDS ist demnach hinreichend sichergestellt, dass für die Studienteilnehmenden keine intensivere medikamentöse Therapie im Bereich der Hochrisiko-MDS angezeigt war und somit alle eingeschlossenen Patient:innen in der Studie COMMANDS klinischen Standards entsprechend adäquat behandelt wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>–</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.16	<p><u>Größe der Zielpopulation</u></p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p><i>„In der Gesamtschau sind die vom pU angegebenen Anzahlen der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt. Maßgebliche Gründe hierfür sind</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>die fehlende Extrapolation der Patientenzahlen auf das aktuelle Jahr sowie</i> • <i>der Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit $\geq 5\%$ Blasten im Knochenmark sowie derjenigen mit MDS-U und MDS del(5q).“</i> <p>Anmerkung von BMS:</p> <p>Die epidemiologische Datenlage zu MDS ist insgesamt eingeschränkt: Aktuelle Publikationen zur Prävalenz und Inzidenz liegen bisher nicht vor. Die Bestimmung der Patientenzahlen orientiert sich daher an der Herleitung in den bereits durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren zu Luspatercept in der MDS und der dabei verwendeten Datenquellen [3, 24, 25]. Die angegebenen Schätzungen sind hierbei mit Unsicherheiten behaftet, beruhen jedoch auf den aktuell validesten Datenquellen (Krebsbericht des Robert Koch-Insti-</p>	<p>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p><u>a1) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind</u></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)
	<p>tuts, 2013 und Hochrechnung von Versorgungsstrukturdaten, 2018). Die einzig verfügbare jährliche Steigerungsrate basiert auf der Inzidenz von myeloischen Leukämien (ICD-10 C92) bei Erwachsenen. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit auf MDS-Erkrankungen, wurde auf eine Extrapolation der ermittelten Anzahl der prävalenten Patient:innen aus den Jahren 2013 bzw. 2018 auf das aktuelle Jahr verzichtet. Die jährliche Steigerungsrate wurde daher nur zur Vorausberechnung der Inzidenz und Prävalenz von MDS in Deutschland auf das Jahr 2029 verwendet.</p> <p>Der Ausschluss von Patient:innen mit Blastenanteil im Knochenmark von $\geq 5\%$ sowie mit MDS-U und MDS del(5q) ist aus Sicht von BMS notwendig, um eine adäquate Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie COMMANDS und somit der zugelassenen Indikation von Luspatercept bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation zu gewährleisten.</p> <p>Wie im Abschnitt „Unsicherheiten hinsichtlich der IPSS-R-Klassifikation“ näher ausgeführt, liegt der Ausschluss von Patient:innen mit Blastenanteil im Knochenmark von $\geq 5\%$ aus der Studie COMMANDS darin begründet, dass ein erhöhter Anteil an Blasten im Knochen-</p>	<p>ca. 3 980 – 5 680 Patientinnen und Patienten</p> <p><u>a2) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind</u></p> <p>ca. 980 – 1 400 Patientinnen und Patienten</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Für seine Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten zieht der pharmazeutische Unternehmer Anteilswerte von Erwachsenen mit $< 5\%$ Blasten im Knochenmark und Erwachsenen ohne unklassifizierbarer MDS (MDS-U) und ohne MDS mit isolierter Deletion am Chromosom 5q (MDS del(5q)) heran, da diese</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)
	<p>mark ein anerkannter prädiktiver Faktor für die Entwicklung einer AML darstellt und auf das Vorliegen eines höheren Risikos hindeuten würde. Somit sind diese Patient:innen nicht vom vorliegenden AWG umfasst und sollten daher auch bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation ausgeschlossen werden.</p> <p>Gemäß WHO-Klassifikation sind MDS-U und MDS del(5q) separat dargestellte, vom vorliegenden AWG abzugrenzende MDS-Subtypen, für die es (zumindest im Falle von MDS del(5q)) auch in den medizinischen Leitlinien eigene Therapieempfehlungen gibt [7, 9]. Dementsprechend wurden Patient:innen mit MDS-U und MDS del(5q) in den beiden Zulassungsstudien MEDALIST und COMMANDS ausgeschlossen, sodass keine zulassungsbegründenden Daten für die Behandlung von Patient:innen mit MDS-U oder MDS del(5q) mit Luspatercept vorliegen. Patient:innen mit MDS-U und MDS del(5q) sind daher nicht vom AWG von Luspatercept umfasst und sollten daher auch bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation ausgeschlossen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die geschätzte Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation ist zwar mit Unsicherheiten behaftet, liegt aber nach Ausschluss der</p>	<p>Personen von der Studie COMMANDS ausgeschlossen waren. Dieses Vorgehen wird vom G-BA als nicht sachgerecht erachtet, da diese Personen vom Anwendungsgebiet gemäß der Zulassung umfasst sind.</p> <p>In der Herleitung für den vorliegenden Beschluss werden daher Patientinnen und Patienten mit $\geq 5\%$ Blasten im Knochenmark, MDS-U und MDS del(5q) in die Anzahl der Patientenpopulation mit einbezogen.</p> <p>Es werden folgende Anteilswerte für eine bestmögliche Schätzung der Zielpopulation angenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5-Jahres-Prävalenz in 2018: 14 030 – 20 014 - Anteilswert von Erwachsenen: 100 % - Anteilswert von Personen mit Niedrigrisiko-MDS (sehr niedriges, niedriges oder intermediäres Risiko gemäß IPSS-R): 56,4 % - Anteilswert von Personen mit Ringsideroblasten 23,2 % - Anteilswert von Personen ohne Ringsideroblasten 76,8 %

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 mit $\geq 5\%$ Blastenanteil im Knochenmark sowie mit MDS-U und MDS del(5q) in einer plausiblen Größenordnung.	<ul style="list-style-type: none"> - Anteilswert von Personen mit Ringsideroblasten und transfusionsabhängiger Anämie: 88,0 %, davon ESA-naiv bzw. dafür geeignet: 58,9 % - Anteilswert von Personen ohne Ringsideroblasten und transfusionsabhängiger Anämie: 77,3 %, davon ESA-naiv bzw. dafür geeignet: 76,2 % - Anteilswert von Personen ohne Ringsideroblasten und transfusionsabhängiger Anämie: 77,3 %, davon ESA-vorbehandelt mit unzureichendem Ansprechen bzw. nicht dafür geeignet: 23,8 % - Anteil an GKV-versicherten Personen: 87,8 % <p>Daraus ergeben sich etwa 3 980 bis 5 680 Personen für die Teilpopulation a1) und etwa 980 bis 1 400 Personen für die Teilpopulation a2).</p> <p>Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund folgender Aspekte mit Unsicherheiten behaftet:</p>

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)
		<ul style="list-style-type: none">- Die der Ermittlung der Prävalenz blieben Personen unberücksichtigt, die vor 2013 erkrankt ist und in 2018 noch lebten.- Beim herangezogenen deutschen MDS-Register lagen für weniger als die Hälfte der Erwachsenen mit MDS Angaben zur Risikostratifizierung nach IPSS-R vor. Zudem führt die Übertragung der Risikoverteilung für das Niedrigrisiko-MDS von Prävalenz auf Inzidenz zu Unsicherheiten, da ein niedriges Risiko gemäß IPSS-R mit einer günstigeren Prognose für das Überleben einhergeht. Somit könnte sich bei einer Bezugnahme auf die Inzidenz ein abweichender Anteil von Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risiko gemäß IPSS-R ergeben als bei einer Bezugnahme auf die Prävalenz.- Bei der Ermittlung der Obergrenze basierend auf einer Versorgungsstruktur-datenanalyse ist unklar, ob Patientinnen und Patienten mehrfach erfasst wurden.

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)
		<ul style="list-style-type: none"> - Die 5-Jahres-Prävalenz wurde für das Jahr 2018 hergeleitet. Es erfolgte keine Extrapolation für das Jahr 2024. Der pharmazeutische Unternehmer argumentierte in seiner schriftlichen Stellungnahme, dass die Übertragung der Inzidenz-Steigerungsrate von myeloischen Leukämien auf das MDS bereits zu einer Unsicherheit führt und daher auf eine Extrapolation auf 2024 verzichtet wurde. Dieser Argumentation wird gefolgt, daher wird vorliegend auf die Extrapolation auf das Jahr 2024 verzichtet.
S. II.20	<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 sowie weitere Supportivmaßnahmen, sofern indiziert, auch bei einer Behandlung mit Luspatercept durchgeführt werden, fallen ggf. für Luspatercept weitere Kosten für diese zusätzlichen Therapien an.“</i></p>	

Anmerkung von BMS:

Der Kritik des IQWiG kann nicht gefolgt werden. In Abschnitt 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 [2]. Dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA in den zuvor gefassten Beschlüssen zu den bewerteten Anwendungsgebieten von Luspatercept in der Beta-Thalassämie und Niedrigrisiko-MDS. Entsprechend der Angabe in Abschnitt 4.1 der Fachinformation wurden in den bisherigen Beschlüssen keine Kosten von EK-Transfusionen und Chelattherapien zusätzlich zu den Kosten von Luspatercept aufgeführt [3, 26, 27].

Vorgeschlagene Änderung:

Abgesehen von den Jahrestherapiekosten für Luspatercept sind keine weiteren Kosten für zusätzliche Therapien bei dem zu bewertenden Arzneimittel anzusetzen.

Therapiekosten**Jahrestherapiekosten:**

- b) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind; sowie Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Luspatercept	47 038,99 € - 94 077,97 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Erythropoetin alfa	15 671,33 € - 31 342,67 €
bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Lenalidomid	463,41 €

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>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2024)</p> <p>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt</p> <p>Sonstige GKV-Leistungen:</p> <table border="1" data-bbox="1200 807 2051 1018"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Art der Leistung</th> <th>Kosten/ Einheit</th> <th>Anzahl/ Zyklus</th> <th>Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr</th> <th>Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" data-bbox="1200 1018 2051 1090">Zu bewertendes Arzneimittel:</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1200 1090 1375 1356">Luspatercept</td> <td data-bbox="1375 1090 1543 1356">Zuschlag für die Herstellung einer Reblozyl-haltigen parenteralen Lösung:</td> <td data-bbox="1543 1090 1675 1356">81 €</td> <td data-bbox="1675 1090 1789 1356">1</td> <td data-bbox="1789 1090 1921 1356">17,4</td> <td data-bbox="1921 1090 2051 1356">1 409,40 €</td> </tr> </tbody> </table>						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 €
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 €																				

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)			
		Zweckmäßige Vergleichstherapie			
		<i>Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie</i>			
		Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	Patientenindividuell unterschiedlich		
		Chelattherapie: Deferoxamin	Zuschlag für die Herstellung einer sonstigen parenteralen Lösung	54 €	Patientenindividuell unterschiedlich
		Therapiekosten			

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>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2024).</p> <p>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.</p> <p>Aus der Substanzklasse der erythropoesestimulierenden Wirkstoffe (ESA) stehen zur Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) folgende Wirkstoffe zur Wahl: Epoetin alfa und Epoetin zeta. Die erythropoesestimulierenden Wirkstoffe sind in der Festbetragsgruppe „Antianämika, andere, Gruppe 1“ in Stufe 2 zusammengefasst. Gemäß Beschluss des G-BA zur Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) – Erstfassung vom 19. November 2021</p>

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>werden Arzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin zeta als im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel zu dem Original-/Referenzarzneimittel mit der Wirkstoffvariante Epoetin alfa ausgewiesen.</p> <p><u>Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine ESA-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind; sowie Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind</u></p> <p><u>Behandlungsdauer:</u></p> <p>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</p>

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)				
		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	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungst- age/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
		Zu bewertendes Arzneimittel				
		Luspatercept	kontinuierlich, alle 21 Tage	17,4	1	17,4
		Zweckmäßige Vergleichstherapie				

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)				
		<i>Erythropoesestimulierende Faktoren²</i>				
		Erythropoetin alfa	kontinuierlich, 1 x in 7 Tagen	52,1	1	52,1
		<i>Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie</i>				
		Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	patientenindividuell unterschiedlich			
		Deferasirox	patientenindividuell unterschiedlich			
		Deferoxamin	patientenindividuell unterschiedlich			

2 Als Vertreter wird Erythropoetin alfa dargestellt

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>Lenalidomid</i></p> <table border="1" data-bbox="1200 576 2058 683"> <tr> <td data-bbox="1200 576 1442 683">Lenalidomid</td> <td data-bbox="1442 576 1610 683">Tag 1 bis 21: 28 -Tage Zyklus</td> <td data-bbox="1610 576 1767 683">13,0</td> <td data-bbox="1767 576 1912 683">21</td> <td data-bbox="1912 576 2058 683">273,0</td> </tr> </table> <p><u>Verbrauch:</u></p> <p>Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	Lenalidomid	Tag 1 bis 21: 28 -Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Lenalidomid	Tag 1 bis 21: 28 -Tage Zyklus	13,0	21	273,0			

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>Bei Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“³ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg).</p> <p>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 verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, aufgerundet.</p>

3 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

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)					
		Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke / Behandlungstag	Behandlungstag e/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
		Zu bewertendes Arzneimittel					
		Luspatercept	0,8 mg/kg KG = 62,2 mg – 1,75 mg/kg KG = 136 mg	62,2 mg – 136 mg	1 x 75 mg – 2 x 75 mg	17,4	17,4 x 75 mg – 34,8 x 75 mg
		Zweckmäßige Vergleichstherapie					
		<i>Erythropoesestimulierende Faktoren</i>					
Erythropoetin alfa	450 I.E./kg KG = 34 395 I.E. – 80 000 I.E.	34 395 I.E. – 80 000 I.E.	1 x 40 000 I.E. – 2 x 40 000 I.E.	52,1	52,1 x 40 000 I.E. – 104,2 x 40 000 I.E.		

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)				
		<i>Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie</i>				
		Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten	patientenindividuell unterschiedlich			
		Deferasirox	7 mg/kg KG = 543,9 mg - 28 mg/kg KG = 2175,6 mg	543 mg – 2 175 mg	3 x 180 mg – 2 x 900 mg + 1 x 360 mg	patientenindividuell unterschiedlich
		Deferoxamin	20 mg/kg KG = 1 554 mg – 60 mg/kg KG = 4 662 mg	1 554 mg – 4 662 mg	3 x 500 mg – 2 x 2 g + 1 x 500 mg	patientenindividuell unterschiedlich

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="1205 523 2058 651"> <thead> <tr> <th colspan="6" data-bbox="1205 523 2058 571"><i>Lenalidomid</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1205 571 1373 651">Lenalidomid</td> <td data-bbox="1373 571 1509 651">10 mg</td> <td data-bbox="1509 571 1644 651">10 mg</td> <td data-bbox="1644 571 1789 651">1 x 10 mg</td> <td data-bbox="1789 571 1915 651">273,0</td> <td data-bbox="1915 571 2058 651">273,0 x 10 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="1205 786 1301 815"><u>Kosten:</u></p> <p data-bbox="1205 842 2058 1348">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.</p>	<i>Lenalidomid</i>						Lenalidomid	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	273,0	273,0 x 10 mg
<i>Lenalidomid</i>														
Lenalidomid	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	273,0	273,0 x 10 mg									

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>Kosten der Arzneimittel:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1205 584 1518 788">Bezeichnung der Therapie</th> <th data-bbox="1518 584 1630 788">Packungsgröße</th> <th data-bbox="1630 584 1749 788">Kosten (Apothekenabgabepreis)</th> <th data-bbox="1749 584 1832 788">Rabatt § 130 SGB V</th> <th data-bbox="1832 584 1915 788">Rabatt § 130a SGB V</th> <th data-bbox="1915 584 2056 788">Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" data-bbox="1205 788 2056 842">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1205 842 1518 938">Luspatercept 75 mg</td> <td data-bbox="1518 842 1630 938">1 PJJ</td> <td data-bbox="1630 842 1749 938">2 865,76 €</td> <td data-bbox="1749 842 1832 938">2,00 €</td> <td data-bbox="1832 842 1915 938">160,37 €</td> <td data-bbox="1915 842 2056 938">2 703,39 €</td> </tr> <tr> <td colspan="6" data-bbox="1205 938 2056 1002">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td colspan="6" data-bbox="1205 1002 2056 1040"><i>Erythropoese-stimulierende Faktoren</i></td> </tr> </tbody> </table>						Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Zu bewertendes Arzneimittel						Luspatercept 75 mg	1 PJJ	2 865,76 €	2,00 €	160,37 €	2 703,39 €	Zu bewertendes Arzneimittel						<i>Erythropoese-stimulierende Faktoren</i>					
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte																																
Zu bewertendes Arzneimittel																																					
Luspatercept 75 mg	1 PJJ	2 865,76 €	2,00 €	160,37 €	2 703,39 €																																
Zu bewertendes Arzneimittel																																					
<i>Erythropoese-stimulierende Faktoren</i>																																					

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)					
		Epoetin alfa 40000 I.E. ⁴	6 FER	1 962,14 €	2,00 €	155,38 €	1 804,76 €
		<i>Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie</i>					
		bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK)	Nicht bezifferbar				
		Deferasirox 180 mg	90 FTA	47,97 €	2,00 €	1,74 €	44,23 €
		Deferasirox 360 mg	90 FTA	123,83 €	2,00 €	5,34 €	116,49 €
		Deferasirox 900 mg	30 FTA	450,03 €	2,00 €	20,82 €	427,21 €
		Deferoxamin 500 mg	10 PII	155,71 €	2,00 €	6,85 €	146,86 €
		Deferoxamin 2 g	10 PII	588,86 €	2,00 €	27,41 €	559,45 €

⁴ Festbetrag

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="1198 523 2058 742"> <tr> <td colspan="6"><i>Lenalidomid</i></td> </tr> <tr> <td>Lenalidomid 10 mg⁴</td> <td>63 HKP</td> <td>117,32 €</td> <td>2,00 €</td> <td>8,38 €</td> <td>106,94 €</td> </tr> </table> <p>Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; PII = Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung</p> <p>Stand Lauer-Steuer: 15. September 2024</p> <p><u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u></p> <p>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.</p>	<i>Lenalidomid</i>						Lenalidomid 10 mg ⁴	63 HKP	117,32 €	2,00 €	8,38 €	106,94 €
<i>Lenalidomid</i>														
Lenalidomid 10 mg ⁴	63 HKP	117,32 €	2,00 €	8,38 €	106,94 €									

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>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Sonstige GKV-Leistungen:</u></p> <p>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</p>

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>zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.</p> <p>Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung 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.</p> <p>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</p>

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)
		Lösungen abweichend von Anlage 3 Teil 7 Ziffer 7 für die Herstellung pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81 € abrechnungsfähig.
S. II.17-18	<p><u>Jahrestherapiekosten Deferasirox</u></p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p><i>„Für Deferasirox gibt der pU korrekt an, dass dieser Wirkstoff laut Fachinformation bei Anämien nur dann zur Behandlung der chronischen transfusionsbedingten Eisenüberladung angezeigt ist, wenn Deferoxamin kontraindiziert oder unangemessen ist. Deferasirox kann somit bei einem Teil der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie mit Niedrigrisiko-MDS (MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß IPSS-R) unter Beachtung der Zulassung angewendet werden.“</i></p> <p>Anmerkung von BMS:</p> <p>Laut Beratungsgespräch des G-BA sind zwar Chelattherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie genannt, allerdings explizit in Ab-</p>	

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>hängigkeit von der Zulassung [28]. Da Deferasirox gemäß Fachinformation lediglich für Patient:innen angezeigt ist, für die Deferoxamin unangemessen oder kontraindiziert ist [29], ist dieses für die Behandlung nur zweitrangig und somit weder als zweckmäßig noch als Standardtherapie anzusehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die zVT „Chelattherapie“ sind ausschließlich die Therapiekosten von Deferoxamin zu berücksichtigen.</p>	<p>Es wird auf obenstehende Ausführungen des G-BA zu den Therapiekosten verwiesen.</p>
S. II.20	<p><u>Infusionssysteme für die Gabe von Deferoxamin</u></p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p><i>„Es fallen allerdings keine Kosten für eine Infusionspumpe zur 1-maligen Verwendung an, wenn Applikationssysteme verwendet werden, die für einen längerfristigen Einsatz bestimmt sind. Gemäß Fachinformation können unter Umständen intravenöse Infusionssysteme zur Implantation verwendet werden. Dazu macht der pU keine Angaben. Insgesamt können daher die Kosten auch niedriger liegen als der Betrag, den der pU pro Infusionspumpe und pro Behandlung veranschlagt.“</i></p>	

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>Anmerkung von BMS:</p> <p>Die Fachinformation von Deferoxamin weist explizit darauf hin, dass „die langsame subkutane Infusion mittels einer tragbaren, leichten Infusionspumpe, verabreicht über einen Zeitraum von 8 bis 12 Stunden, [...] als wirksam und für den ambulanten Patienten als besonders geeignet [gilt]“ [30].</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</p>	

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>tragbar und folglich leicht zu handhaben und zudem explizit für die Gabe von Deferoxamin getestet [31]. Darüber hinaus erfordert die dargestellte Pumpe keinen zusätzlichen invasiven stationären Eingriff [31]. Damit erfüllt die Pumpe FOLFusor SV 4 vollumfänglich die Vorgaben der Deferoxamin-Fachinformation sowie den Anforderungen des Wirtschaftlichkeitsgebots.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>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.</p>	<p>Es wurden keine Kosten für die Infusionspumpe berücksichtigt. Es wird auf obenstehende Ausführungen des G-BA zu den Therapiekosten verwiesen.</p>
S. II.18	<p><u>Jahrestherapiekosten Lenalidomid</u></p> <p>Anmerkung IQWiG:</p> <p><i>„Für Lenalidomid macht der pU keine Angaben. Da das Anwendungsgebiet aber auch transfusionsabhängige Patientinnen und Patienten mit 5q Deletion umfasst, stellt Lenalidomid gemäß den Vorgaben des G-BA ebenfalls einen Bestandteil der patientenindividuellen Therapie dar.“</i></p>	

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>Anmerkung von BMS:</p> <p>MDS del(5q) sind vom vorliegenden AWG nicht umfasst, weshalb Lenalidomid nicht als zVT in Betracht kommt (siehe die Stellungnahme zur zweckmäßigen Vergleichstherapie – Lenalidomid oben; S. 82).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Jahrestherapiekosten von Lenalidomid sind nicht als Teil der zVT darzustellen.</p>	<p>Weiterhin wird in den vorliegenden Leitlinien sowie in der schriftlichen Äußerung der DGHO Lenalidomid für Patientinnen und Patienten mit einer del(5q)-Mutation (MDS del(5q)) empfohlen. Patientinnen und Patienten mit einem MDS mit einer del(5q)-Mutation stellen gemäß WHO-Klassifikation⁵ eine distinkte Subentität des MDS dar und sind diagnostisch klar abgrenzbar. Diese Patientengruppe ist vom geplanten Anwendungsgebiet, welches allgemein auf die Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie bei MDS abstellt, formal umfasst. Daher wird für die</p>

5 Arber et al.; International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data; *Blood* (2022) 140 (11): 1200–1228.

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>zweckmäßige Vergleichstherapie Lenalidomid als Bestandteil einer patientenindividuellen Therapie bestimmt. Gemäß der vorliegenden Evidenz sollen dabei nur Patientinnen und Patienten mit Lenalidomid behandelt werden, die eine isolierte Deletion 5q aufweisen und bei denen andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind.</p> <p>Es wird auf obenstehende Ausführungen des G-BA zu den Therapiekosten verwiesen.</p>
S. II.25	<p><u>Versorgungsanteile von Luspatercept</u></p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p><i>„Da dem pU zufolge mit Luspatercept erstmals ein Arzneimittel zur aktiven Behandlung im Anwendungsgebiet zur Verfügung steht, ist seiner Aussage nach aufgrund von Patientenpräferenzen eine Reduktion der Versorgungsanteile nicht zu erwarten.“</i></p>	

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>Anmerkung von BMS:</p> <p>Wie in Abschnitt 3.3.6 des eingereichten Dossiers beschrieben, standen vor Zulassung von Luspatercept bereits ESA (Epoetin alfa und Epoetin zeta) als Arzneimittel zur aktiven Behandlung sowie EK-Transfusionen als supportive Therapieoption im vorliegenden AWG zur Verfügung. Mit der Zulassungserweiterung von Luspatercept gibt es nun eine wirksamere Therapieoption für ESA-naive Patient:innen mit RS sowie eine gleichermaßen wirksame Therapieoption für ESA-naive Patient:innen ohne RS. Eine belastbare Schätzung des Versorgungsanteils von Luspatercept ist aufgrund von Patientenpräferenzen jedoch nicht möglich.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Vor Zulassung von Luspatercept standen den Patient:innen im vorliegenden AWG mit den ESA Epoetin alfa und Epoetin zeta bereits Arzneimittel zur aktiven Behandlung der Niedrigrisiko-MDS zur Verfügung. Eine Reduktion der Versorgungsanteile aufgrund von Patientenpräferenzen ist jedoch nicht abschätzbar.</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V bleibt dies ohne Konsequenzen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): Luspatercept (myelodysplastische Syndrome) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 02.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7622/2024-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Luspatercept_D-1065.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2020): Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: März 2024 [Zugriff: 08.08.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 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 (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Mio.-Euro-Grenze: Myelodysplastische Syndrome mit transfusionsabhängiger Anämie, vorbehandelt). [Zugriff: 08.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6259/2023-11-02_AM-RL-XII_Luspatercept_D-946_BAnz.pdf.
4. Janssen-Cilag GmbH (1994): 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; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 08.08.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Pfizer Europe MA EEIG (2007): Retacrit® Injektionslösung in Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juli 2023 [Zugriff: 08.08.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, et al. (2018): A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia*; 32(12):2648-58.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) (2024): Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome, MDS). [Zugriff: 08.08.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds/@@guideline/html/index.html>.
8. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U, et al. (2021): Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*; 32(2):142-56.
9. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) (2024): NCCN Guidelines Myelodysplastic Syndromes. Version 3.2024. [Zugriff: 08.08.2024]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1446>.
10. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R, Krantz S, Lindberg G, Vardiman J, et al. (1997): Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *British Journal of Haematology*; 99(2):344-51.
11. Park S, Kelaidi C, Meunier M, Casadevall N, Gerds AT, Platzbecker U (2020): The prognostic value of serum erythropoietin in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a review of the literature and expert opinion. *Annals of hematology*; 99(1):7-19.
12. Hellström-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, et al. (1998): 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*; 92(1):68-75.

13. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. (2016): The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*; 127(20):2391-405.
14. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. (2022): The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*; 36(7):1703-19.
15. Patel JL, Abedi M, Cogle CR, Erba HP, Foucar K, Garcia-Manero G, et al. (2021): Real-world diagnostic testing patterns for assessment of ring sideroblasts and SF3B1 mutations in patients with newly diagnosed lower-risk myelodysplastic syndromes. *Int J Lab Hematol*; 43(3):426-32.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 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) Luspatercept (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze: Myelodysplastische Syndrome mit transfusionsabhängiger Anämie, vorbehandelt). [Zugriff: 08.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9930/2023-11-02_AM-RL-XII_Luspatercept_D-946_TrG.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. [Zugriff: 08.08.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
18. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2007): Revlimid® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: September 2023 [Zugriff: 08.08.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Bundesregierung (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 08.08.2024]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
20. European Medicines Agency (EMA) (2024): Assessment report Reblozyl International non-proprietary name: Luspatercept. [Zugriff: 09.08.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/reblozyl-h-c-4444-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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: 08.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4666/2021-01-21_AM-RL-XII_Luspatercept_MDS_D-561_BAnz.pdf.

25. Germing U (2020): Registerabfrage - Analysen über das geplante Anwendungsgebiet (AWG) von Luspatercept bei Myelodysplastischen Syndromen (MDS) aus dem deutschen MDS-Register (ehemals Düsseldorf MDS-Register).
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 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 (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Mio.-Euro-Grenze: β -Thalassämie, transfusionsabhängige Anämie). [Zugriff: 08.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6261/2023-11-02_AM-RL-XII_Luspatercept_D-945_BAnz.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 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 (neues Anwendungsgebiet: β -Thalassämie, nicht-transfusionsabhängige Anämie). [Zugriff: 08.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6175/2023-09-21_AM-RL-XII_Luspatercept_D-933_BAnz.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-060.
29. Novartis Europharm Limited (2006): EXJADE® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 08.08.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Novartis Pharma GmbH (2003): Desferal®; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 08.08.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Baxter Deutschland GmbH (2022): Baxter INFusor. Die Elastomerpumpe. [Zugriff: 08.08.2024]. URL: <https://ecatalog.baxter.com/ecatalog/loadResource.blob?bid=20002949>.

5.2 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	15. August 2024
Stellungnahme zu	Luspatercept (Reblozyl®), Vorgangsnummer 2024-05-01-D-1065
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Hinweis: In dieser Stellungnahme wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.</i></p> <p><i>Ein Abkürzungsverzeichnis, Fußnoten sowie das Literaturverzeichnis finden sich am Ende dieser Stellungnahme.</i></p> <p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (im Folgenden: AbbVie) nimmt hiermit Stellung zur Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Luspatercept (Vorgangsnummer D-1065) im Anwendungsgebiet myelodysplastische Syndrome (MDS) [1].</p> <p>Das Nutzenbewertungsverfahren bezieht sich auf die Patientenpopulation, die mit der Indikationserweiterung vom 27.03.2024 neu vom Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst ist, nämlich Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (Niedrigrisiko-MDS),</p> <ul style="list-style-type: none">• die keine vorausgegangene Erythropoetin(EPO)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind (Nutzendossier: Anwendungsgebiet D)• ohne Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind (Nutzendossier: Anwendungsgebiet E)	<p>Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgesetzt:</p> <p><i>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Erythropoetin stimulierende Faktoren (Erythropoetin alfa/ Erythropoetin zeta; nur bei einem EPO-Serumspiegel von < 200 U/L)</i>• <i>einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie</i>• <i>Lenalidomid (nur für Patienten mit einer isolierten Deletion 5q, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind)</i> <p><i>unter Berücksichtigung des EPO-Serumspiegels, der Zytogenetik und der Vortherapie.</i></p> <p>Für die Population der Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind (Anwendungsgebiet D), legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Zulassungsstudie COMMANDS vor. COMMANDS ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept gegenüber Epoetin alfa untersucht wurde. Die Studienpopulation umfasst transfusionsabhängige Niedrigrisiko-MDS-Patienten ohne vorausgegangene EPO-basierte Therapie und mit einem EPO-Serumspiegel < 500 U/L [2]. Das IQWiG geht in der Dossierbewertung davon aus, dass in der Studie COMMANDS bei Bedarf</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie im Sinne der zVT erfolgte [1].</p> <p>Das Vergleichspräparat Epoetin alfa, ein EPO, ist nur bei niedrigen EPO-Serumspiegeln (< 200 U/L) zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Erwachsenen mit primären Niedrigrisiko-MDS zugelassen [3], entsprechend hat der G-BA, strikt der Zulassung folgend, EPO auch nur für Patienten mit EPO-Serumspiegel < 200 U/L als Teil der zVT bestimmt.</p> <p>Das IQWiG zieht mit dieser Begründung aus der Studie COMMANDS nur die Teilpopulation der Patienten mit EPO-Serumspiegel < 200 U/L für die Nutzenbewertung heran. In der Studie COMMANDS war der EPO-Serumspiegel (< 200 U/L vs. ≥ 200 U/L) ein Stratifizierungsfaktor und ein präspezifiziertes Merkmal für Subgruppenanalysen. Die Teilpopulation mit EPO-Serumspiegel < 200 U/L umfasst 79,6 % der gesamten Studienpopulation der Studie COMMANDS (289/363 Patienten) [1, 2].</p> <p>In der Teilpopulation mit EPO-Serumspiegel < 200 U/L ergibt sich für den wesentlichen Endpunkt Transfusionsvermeidung (Transfusionsfreiheit in den 24 Wochen der primären Behandlungsphase) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Luspatercept mit einem relativen Risiko (RR) von 1,41 (95%-Konfidenzintervall (KI) [1,10; 1,80], p-Wert: 0,007) [1, 2]. Da das untere Ende des 95%-KI mit einem Wert von 1,10 jedoch knapp nicht die Schwelle für einen Zusatznutzen von 1,11 (*) erreicht, folgert das IQWiG, dass ein Zusatznutzen für Luspatercept nicht belegt sei [1] – und zwar auch nur deswegen, weil das IQWiG den Endpunkt Transfusionsvermeidung/-freiheit unter „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen“ eingruppiert. Das IQWiG</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>begründet diese Festlegung nicht; es wäre zumindest zu diskutieren, ob der Bedarf für Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten bei einer symptomatischen Anämie als schwere und nicht nur milde oder moderate Einschränkung bewertet werden sollte, denn Transfusionen bergen das Risiko teils schwerwiegender Komplikationen (z. B. Infektionsrisiko) und gehen mit erheblichen psychosozialen und zeitlichen Belastungen einher.</p> <p>Aus Sicht von AbbVie ist es im vorliegenden Fall gerechtfertigt, den Zusatznutzen auf Basis der Gesamtpopulation der Studie COMMANDS abzuleiten, statt auf eine Subgruppenanalyse abzustellen.</p> <p>Dies wird im Folgenden begründet:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Das Standard-Kriterium des IQWiG-Methodenpapiers für das Heranziehen der Gesamt-Studienpopulation ($\geq 80\%$ passende Patienten) ist beinahe erfüllt, und es liegt keine Effektmodifikation vor <p>Die Gesamtpopulation einer Studie kann auch dann für die Nutzenbewertung herangezogen werden, wenn sie nicht zur Gänze die Fragestellung der Nutzenbewertung abbildet. Gemäß IQWiG-Methodenpapier gilt, dass in der Regel die Studie in ihrer Gesamtheit herangezogen werden kann, wenn für mindestens 80% der Studienpopulation die Fragestellung der Nutzenbewertung (bezüglich Population, Intervention, Vergleichsgruppe) abgebildet ist, es sei denn, es liegt eine Effektmodifikation durch das nicht gänzlich passende Merkmal vor [4]. Gemäß</p>	<p><i>Relevante Teilpopulation:</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen Gesamtpopulation der Studie COMMANDS vor, welche zu Studienbeginn sEPO < 500 U/L aufwies. Darüber hinaus demonstriert</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG-Methodenpapier muss in Situationen, in denen eine Effektmodifikation vorliegt (auch wenn der relevante Anteil der Studienpopulation unter 80% liegt), anhand der Stärke der Effektmodifikation und dem Anteil der nicht passenden Patienten über die Berücksichtigung der Studie entschieden werden [4].</p> <p>Im vorliegenden Fall umfasst die Teilpopulation mit EPO-Serumspiegel < 200 U/L beinahe 80% der gesamten Studienpopulation der Studie COMMANDS (289/363 Patienten = 79,6%). Bei lediglich zwei weiteren Patienten mit EPO-Serumspiegel < 200 U/L wären es mehr als 80%. Ein Beleg für eine Effektmodifikation liegt nicht vor, denn der entsprechende Interaktionstest liefert für den Endpunkt Transfusionsfreiheit einen p-Wert von 0,0983; nur bei einem p-Wert unter 0,05 ist eine Effektmodifikation zu vermuten [2]. Auch bei allen anderen im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkten besteht gemäß Interaktionstest keine Effektmodifikation durch das Merkmal EPO-Serumspiegel [2].</p> <p>2. Der Einsatz von EPO ist auch bei EPO-Serumspiegeln über 200 U/L leitliniengerecht</p> <p>Die Vergleichstherapie Epoetin alfa ist zur Behandlung von Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit einem EPO-Serumspiegel < 200 U/L explizit zugelassen [3], die Gabe von EPO wird jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet in den Leitlinien bis zu einem EPO-Serumspiegel < 500 U/L empfohlen [5, 6]. Somit ist der zulassungsüberschreitende Gebrauch von EPO auch bei einem EPO-Serumspiegel ≥ 200 U/L</p>	<p>der pharmazeutische Unternehmer in der Gesamtpopulation eine Effektmodifikation nach Ringsideroblasten-Status für den Endpunkt Transfusionsfreiheit von 24 Wochen. Im Anhang des Dossiers stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse für die Teilpopulation mit sEPO-Spiegel < 200 U/L dar.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Teilpopulation mit sEPO-Spiegel < 200 U/L als relevant erachtet, da Epoetin alfa bis zu sEPO < 200 U/L zugelassen ist und eine einhellige Empfehlung für den zulassungsüberschreitenden Gebrauch aus der vorliegenden Evidenz nicht hervorgeht (siehe Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie). In der relevanten Teilpopulation ergibt sich keine signifikante Effektmodifikation nach Ringsideroblasten-Status, somit erfolgt keine weitere Unterteilung der Patientenpopulation.</p> <p>In den vorliegenden Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der DGHO wird eine Therapie mit erythropoesestimulierenden Faktoren bei Patientinnen und Patienten mit einem Epoetin-Serumspiegel (sEPO) < 200 U/L empfohlen. Gleichzeitig wird ein mögliches Ansprechen bei Patientinnen und Patienten mit einem sEPO bis zu 500 U/L genannt.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durchaus medizinisch relevant, und es kann davon ausgegangen werden, dass auch die Patienten mit EPO-Serumspiegel ≥ 200 U/L in der Studie adäquat und leitliniengerecht behandelt wurden. Zudem ist ein anderes Element der zVT, die bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie, in der gesamten Studienpopulation abgebildet, wie auch das IQWiG in der Dossierbewertung bestätigt [1]. Dies spricht dafür, im vorliegenden Fall die gesamte Studienpopulation für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	<p>Epoetin alfa / Epoetin zeta sind im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nur zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem sEPO < 200 U/L zugelassen.</p> <p>In der zulassungsrelevanten Studie zu Epoetin alfa, in die Patientinnen und Patienten bis sEPO von 500 U/L eingeschlossen wurden, zeigte sich, dass alle Patientinnen und Patienten mit einem Ansprechen einen sEPO von < 200 U/L aufwiesen¹. Es kann daher nicht abgeleitet werden, dass der zulassungsüberschreitende Einsatz von Epoetin alfa bei Patientinnen und Patienten mit sEPO zwischen 200 und 500 U/L nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Aus Sicht des G-BA stellen die Aussagen in den Leitlinien für den Einsatz bei Patientinnen und Patienten mit sEPO</p>

1 Fenaux et al., A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia*. 2018 Dec;32(12):2648-2658.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Subgruppenanalysen sind generell unterpowert</p> <p>Klinische Studien, so auch die Studie COMMANDS, werden in der Regel so aufgesetzt, dass sie mit hinreichender Teststärke (statistischer Power) den primären Endpunkt für die <i>gesamte Studienpopulation</i> erreichen können. So wird gewährleistet, dass im Rahmen der Studie ein vorhandener Behandlungseffekt auch tatsächlich mit statistisch hinreichender Sicherheit detektiert werden kann.</p> <p>Wenn statt der Gesamtpopulation nur eine Teilpopulation einer Studie für die Bewertung herangezogen wird, ist die statistische Aussagekraft verringert, sodass es unwahrscheinlicher wird, tatsächlich vorhandene Behandlungseffekte auch nachzuweisen. Die Nutzenbewertung hat jedoch das Ziel, vorhandene patientenrelevante Vorteile zu belegen – das „falsch-negative“ Nicht-Erteilen eines tatsächlich vorhandenen Zusatznutzens entspricht nicht dem Sinn der Nutzenbewertung.</p> <p>Im vorliegenden Fall erscheint es wahrscheinlich, dass ein patientenrelevanter Zusatznutzen von Luspatercept im Endpunkt Transfusionsfreiheit</p>	<p>zwischen 200 und 500 U/L keine eindeutige Empfehlung dar, sondern beschreiben lediglich die Möglichkeit eines Ansprechens. Daher werden erythropoesestimulierende Faktoren entsprechend der Zulassung nur für Patientinnen und Patienten mit einem sEPO von < 200 U/L im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p><i>Relevante Teilpopulation:</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen Gesamtpopulation der Studie COMMANDS vor, welche zu Studienbeginn sEPO < 500 U/L aufwies. Darüber hinaus demonstriert der pharmazeutische Unternehmer in der Gesamtpopulation eine Effektmodifikation nach Ringsideroblasten-Status für den Endpunkt Transfusionsfreiheit von 24 Wochen. Im Anhang des Dossiers stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse für die Teilpopulation mit sEPO-Spiegel < 200 U/L dar.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Teilpopulation mit sEPO-Spiegel < 200 U/L als relevant erachtet, da Epoetin alfa bis zu sEPO < 200 U/L zugelassen ist und eine einhellige Empfehlung für den zulassungsüberschreitenden Gebrauch aus der vorliegenden Evidenz nicht hervorgeht (siehe Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie). In der relevanten Teilpopulation ergibt sich keine</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
besteht. Bereits in der vom IQWiG herangezogenen Teilpopulation ist der Effekt trotz der statistischen Unterpowerung deutlich, das Kriterium des IQWiG-Methodenpapiers für einen Zusatznutzen wird nur äußerst knapp verfehlt. Zur Bewertung sollte die gesamte Studienpopulation der Zulassungsstudie COMMANDS herangezogen werden, die entsprechend gepowert wurde.	signifikante Effektmodifikation nach Ringsideroblasten-Status, somit erfolgt keine weitere Unterteilung der Patientenpopulation.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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)
--		

(*) Gemäß IQWiG-Methodenpapier beträgt in der Kategorie der nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptome / Folgekomplikationen der Schwellenwert für einen geringen Zusatznutzen 0,9 für das obere Ende des 95%-KI, wenn ein RR *unter* 1 zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels zu interpretieren ist [4]. Wenn, wie im vorliegenden Fall, ein RR *über* 1 zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels ist, gilt entsprechend als Schwellenwert der Kehrwert ($1/0,9 = 1,11$) für das untere Ende des 95%-KI.

Abkürzungen:

BMS: Bristol-Myers Squibb

DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

EPO: Erythropoietin

ESMO: European Society of Medical Oncology

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

GmbH & Co. KG: Gesellschaft mit beschränkter Haftung & Compagnie Kommanditgesellschaft

IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

KI: Konfidenzintervall

MDS: Myelodysplastische Syndrome

RR: Relatives Risiko

SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch

U/L: Einheiten pro Liter

zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dossierbewertung Luspatercept (myelodysplastische Syndrome, nicht vorbehandelt sowie vorbehandelt ohne Ringsideroblasten). Projekt: A24-50, IQWiG-Bericht Nr. 1832, Stand: 30.07.2024, https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7622/2024-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Luspatercept_D-1065.pdf (zugegriffen 2. August 2024).
- [2] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Luspatercept (Reblozyl®), Modul 4D. Er-wachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind. Stand: 29.04.2024, https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7620/2024_04_29_Modul4D_Luspatercept.pdf (zugegriffen 2. August 2024).
- [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 (Wirkstoff: Epoetin alfa). Stand der Information: Juni 2021, <https://www.fachinfo.de/fi/detail/007104/> (zugegriffen 2. August 2024).
- [4] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023, https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf (zugegriffen 2. August 2024).
- [5] Fenaux P, Haase D, Santini V, u. a. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32: 142–156.
- [6] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Onkopedia-Leitlinie myelodysplastische Neoplasien (myelodysplastische Syndrome, MDS). Stand Februar 2024, <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds/@@guideline/html/index.html> (zugegriffen 2. August 2024).

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

Datum	22.08.2024
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 1. August 2024 eine Nutzenbewertung zu Luspatercept (Reblozyl) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Luspatercept ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoese-stimulierende faktorenbasierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist oder Patient:innen ohne Ringsideroblasten, die auf eine erythropoese-stimulierende faktorenbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl mehrerer Optionen festgelegt. Das IQWiG weist lediglich einen Nachteil bei den Endpunkten mit verkürzter Beobachtungsdauer bei Augenerkrankungen aus. Insgesamt sei dies aber nicht ausreichend, um einen geringeren Nutzen abzuleiten.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<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,</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die Nutzenbewertung nach §35 a SGB V von Luspatercept bleibt dies ohne Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen 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 allge-mein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im 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 „Informatio-nen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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 Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	22. August 2024
Stellungnahme zu	Luspatercept
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

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®) wird bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit transfusionsabhängiger Anämie bei Myelodysplastischen Neoplasien (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko durchgeführt. Der G-BA unterscheidet zwei Subpopulationen. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="163 794 1379 1193"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th>G-BA</th> <th colspan="3">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>weitere Subgruppe</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">bisher keine ESF-Therapie</td> <td rowspan="2">ESF, Transfusion oder Lenalidomid (5q-)</td> <td>Ring-sideroblasten</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td rowspan="2">nicht belegt</td> <td rowspan="2">-</td> </tr> <tr> <td>keine Ring-sideroblasten</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>nach ESF-Therapie oder dafür nicht geeignet</td> <td>ESF, Transfusion oder Lenalidomid (5q-)</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie; ESF: Erythropoese-stimulierende Faktoren;</p> <p>Durch die neue Zulassung wird die Indikation zum Einsatz von Luspatercept bei Pat. mit sog. Niedrigrisiko-MDS erweitert. Unsere Anmerkungen sind:</p>	Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG		ZVT	weitere Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	bisher keine ESF-Therapie	ESF, Transfusion oder Lenalidomid (5q-)	Ring-sideroblasten	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	keine Ring-sideroblasten	nicht belegt	-	nach ESF-Therapie oder dafür nicht geeignet	ESF, Transfusion oder Lenalidomid (5q-)	-	nicht belegt	-	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppe		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG																									
	ZVT	weitere Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																									
bisher keine ESF-Therapie	ESF, Transfusion oder Lenalidomid (5q-)	Ring-sideroblasten	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																									
		keine Ring-sideroblasten	nicht belegt	-																											
nach ESF-Therapie oder dafür nicht geeignet	ESF, Transfusion oder Lenalidomid (5q-)	-	nicht belegt	-	nicht belegt	-																									

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Basis dieser frühen Nutzenbewertung von Luspatercept ist COMMANDS, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich Luspatercept vs Erythropoese-stimulierenden Faktoren (ESF) bei Pat. mit transfusionspflichtigem, ESF-naivem Niedrigrisiko-MDS.• Pat. mit Nachweis einer del5q waren in COMMANDS ausgeschlossen, entsprechend ist die ZVT mit Lenalidomid auf das Patientenkollektiv nicht zutreffend.• Aufgrund einer Effektmodifikation durch den Ringsideroblasten-Status müssen die beiden Subpopulationen separat bewertet werden.<ul style="list-style-type: none">○ Bei Pat. mit Ringsideroblasten führte Luspatercept gegenüber Epoetin alfa zu einer signifikanten Steigerung der Transfusionsfreiheit nach 24 und nach 48 Wochen sowie zu einem Anstieg und zur langfristigen Stabilisierung der Hämoglobinwerte.○ Bei Pat. ohne Ringsideroblasten sind Luspatercept und Epoetin alfa gleichwertig.• Die Sterblichkeit wurde durch Luspatercept nicht beeinflusst, allerdings ist die aktuelle Nachbeobachtungszeit für eine definitive Aussage zu kurz.• Die Lebensqualität wurde durch Luspatercept nicht verbessert.• Die Nebenwirkungsrate ist unter Luspatercept erhöht. Die häufiger unter Luspatercept auftretende Nebenwirkungen wie Fatigue, Diarrhoe und Übelkeit entsprechen den bisherigen Erfahrungen. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen traten im Grad 1 auf. <p>In der Versorgung sollte sich die Indikation zum frühen Einsatz von Luspatercept (anstelle von Erythropoese-stimulierenden Faktoren (ESF)) an der aktuellen WHO Klassifikation orientieren und für diese Pat. gelten:</p> <ul style="list-style-type: none">○ Transfusionsbedürftiges MDS-RS, definiert durch<ul style="list-style-type: none">▪ <5% KM-Blasten <u>und</u>	

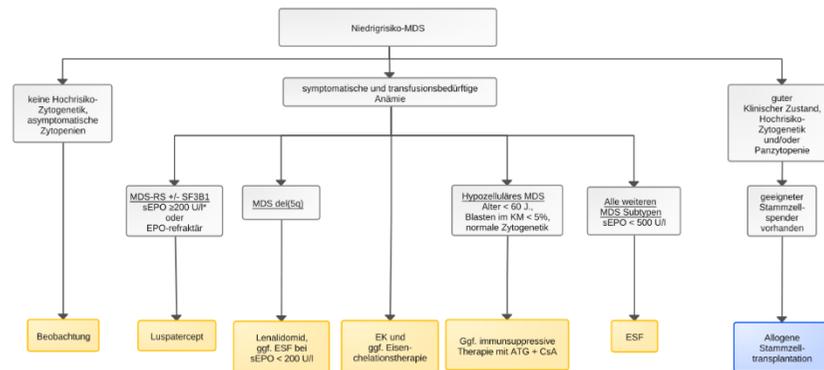
Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥15% Ringsideroblasten im KM <u>bzw.</u> ▪ ≥5% Ringsideroblasten im KM und Mutation von SF3B1 	
<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> <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]. Die aktuellen Klassifikationen von WHO und ICC präzisieren die distinkte Gruppe der Pat. mit MDS-RS [4, 5].</p> <p>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 werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>A 3. Stand des Wissens</p> <p>Die Therapiemöglichkeiten sollten immer auf die Pat. individuell abgestimmt sein mit dem Ziel des Gewinns an Lebensqualität und Lebenszeit. Ein Algorithmus für die Therapie von Pat. mit MDS und sehr niedrigem, niedrigem und intermediärem Risiko ist in Abbildung 1 dargestellt [1].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

Abbildung 1: Therapie bei Myelodysplastischem Syndrom (Niedrigrisiko)

Therapie bei Myelodysplastischen Neoplasien (Niedrigrisiko)



Legende:
— palliativ, — kurativ.
 MDS-RS: MDS mit Ringsideroblasten; SF3B1+ (positiv): Mutation im SF3B1-Gen, SF3B1- (negativ): keine Mutation im SF3B1-Gen (Wildtyp); sEPO: Erythropoetinspiegel im Serum;
 ATG: Antithymozytenglobulin, CsA: Cyclosporin, ESF: Erythropoese stimulierende Faktoren

Hauptbestandteil der supportiven Therapie bei Pat. mit Anämie ist die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in Abhängigkeit vom klinischen Zustand. Bei Patienten mit begleitender schwerer koronarer Herzerkrankung und/oder anderen schweren Begleiterkrankungen sollte ein Hb-Wert über 10 g/dl angestrebt werden.

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

Ein Pathomechanismus in Knochenmarkszellen beim MDS ist die gesteigerte Aktivierung des SMAD2-SMAD3-Signalübertragungswegs. Luspatercept ist ein rekombinates Fusionsprotein, das selektiv an Liganden der Transforming Growth Factor beta - (TGF beta)-Superfamilie bindet und dadurch SMAD2-

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>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 der randomisierten Studien zu Vergleich von Luspatercept und Erythropoietin alfa sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 4: Luspatercept bei transfusionsabhängiger Anämie bei Myelodysplastischen Neoplasien (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko</p> <table border="1" data-bbox="165 783 1379 1142"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Erstautor / Jahr</th> <th rowspan="2">Patientengruppe</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>48 Wochen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>COMMANDS, Della Porta, 2024 [8, 9], Dossier</td> <td>MDS Niedigrisiko transfusionsabhängig</td> <td>Epoietin alfa + Best Supportive Care (BSC)</td> <td>Luspatercept + BSC</td> <td>363</td> <td>30,9 vs 47,8 2,26⁵ p = 0,001</td> <td>42,0 vs 63,7 2,57 p < 0,0001</td> <td>n.e.⁷ vs 42,81 n. s.⁸</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>	Erstautor / Jahr	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Transfusionsfreiheit ²		ÜL ³ (HR ⁴)	24 Wochen	48 Wochen	COMMANDS, Della Porta, 2024 [8, 9], Dossier	MDS Niedigrisiko transfusionsabhängig	Epoietin alfa + Best Supportive Care (BSC)	Luspatercept + BSC	363	30,9 vs 47,8 2,26 ⁵ p = 0,001	42,0 vs 63,7 2,57 p < 0,0001	n.e. ⁷ vs 42,81 n. s. ⁸	
Erstautor / Jahr						Patientengruppe	Kontrolle		Neue Therapie	N ¹	Transfusionsfreiheit ²		ÜL ³ (HR ⁴)						
	24 Wochen	48 Wochen																	
COMMANDS, Della Porta, 2024 [8, 9], Dossier	MDS Niedigrisiko transfusionsabhängig	Epoietin alfa + Best Supportive Care (BSC)	Luspatercept + BSC	363	30,9 vs 47,8 2,26 ⁵ p = 0,001	42,0 vs 63,7 2,57 p < 0,0001	n.e. ⁷ vs 42,81 n. s. ⁸												

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auf der Basis dieser Daten wurde Luspatercept von der FDA im August 2023, von der EMA im April 2024 zugelassen.	

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 die Gabe von Erythropoese-stimulierenden Faktoren sowie eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie festgelegt.</p>	<p>a) <u>Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind; sowie Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Luspatercept:</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>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none">- Erythropoesestimulierende Faktoren (Erythropoetin alfa/ Erythropoetin zeta; nur bei Patientinnen und Patienten mit einem Erythropoetin-Serumspiegel von < 200 U/L)- einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie- Lenalidomid (nur für Patientinnen und Patienten mit einer isolierten Deletion 5q, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind) <p>unter Berücksichtigung des Erythropoetin-Serumspiegels, der Zytogenetik und der Vortherapie</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>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist COMMANDS, eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie. Die Studie begann im Januar 2019. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Risikogruppen nach dem IPPS-R Score teilen sich folgendermaßen auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sehr niedrig 33 Pat. (9,1%) - niedrig 263 Pat. (72,5%) - intermediär 63 Pat. (17,4%) - hoch 1 Pat. (0,3%) <p style="text-align: center;">Anlage I</p> <p>Die Daten dieser Phase-III-Studie wurden in Peer-Review-Journals veröffentlicht [8, 9].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>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.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</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>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Transfusionsfreiheit</p> <p>Eine Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem, mittlerem Anstieg der Hämoglobin-Werte um $\geq 1,5$ g/d war primärer Endpunkt von COMMANDS. Dieser Endpunkt wurde nach 24 Wochen bei 47,8% der Pat. im Luspartercept und bei 30,9% der Pat. im Kontrollarm erreicht.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 2. Subpopulationen - Ringsideroblasten</p> <p>In der Population von Pat. mit einem Serumerythropoietin-Spiegel <200 U/L wurde der Endpunkt nach 24 Wochen bei 55,7% der Pat. im Luspartercept- und bei 33,7% der Pat. im Kontrollarm erreicht (Risk Ratio 1,65; $p=0,0022$).</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-reported outcome (PRO)</p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum PRO wurden mittels der validierten Fragebogen EORTC-QLQ-C30, FACT-An und FACT-G erhoben. Dabei zeigte sich keine signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Raten unerwünschter Ereignisse aller Schweregrade sind in Tabelle 3 dargestellt [8, 9].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhoe 17,6% vs. 14,0% • Fatigue 17,6% vs. 7,3% • COVID-19 14,8% vs. 15,6% • Arterielle Hypertonie 14,8% vs. 8,9% • Dyspnoe 14,3% vs. 7,8% • Übelkeit 14,3% vs. 8,4% • Periphere Ödeme 14,3% vs. 7,8% • Asthenie 13,7% vs. 16,2% • Schwindelgefühl 12,6% vs. 8,9% • Rückenschmerzen 12,1% vs. 8,9% • Kopfschmerzen 11,0% vs. 8,4%. <p>Neue Sicherheitssignale zum Einsatz von Luspatercept traten nicht auf.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des G-BA ist detailliert. Die Senkung der Transfusionslast wird bei Einsatz der eigenen Methodik nicht adäquat bewertet.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	<p><u>a1) Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine</u></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><u>erythropoeseestimulierende Faktoren (ESA)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind</u></p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Transfusionsfreiheit</i></p> <p>Der Endpunkt Transfusionsfreiheit ist definiert als Zeitraum ohne Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionen über eine bestimmte Dauer im Studienverlauf. Die Transfusionsfreiheit von 12 Wochen stellt den primären Endpunkt der Studie COMMANDS dar, bei einem mittleren Anstieg des Hb-Werts um $\geq 1,5$ g/dL. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen zu verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit, einschließlich der Transfusionsfreiheit bis zum Ende der primären Behandlungsphase (bis Woche 24), vorgelegt.</p> <p>Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen häufige und lebenslange EK-Transfusionen. Die erforderlichen</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>Transfusionen können trotz einer Eiseneleminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.</p> <p>Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet ein vorrangiges Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von Anämiebedingten Symptomen bei gleichzeitiger Freiheit von EK-Transfusionen erreicht wird.</p> <p>Hinsichtlich der Auswertungen zu den verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit wird eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen als maßgeblicher Zeitraum herangezogen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsfreiheit von 24 Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p> <p>Es ist keine valide Interpretation von Auswertungszeiträumen, die über die primäre</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>Behandlungsphase (Woche 1 – 24) hinausgehen, möglich, da sich die Behandlungs- und Beobachtungsdauern unterscheiden.</p> <p>Bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Transfusionsfreiheit von 24 Wochen liegt zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Luspatercept im Vergleich zu Epoetin alfa vor. Eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen wurde im Interventionsarm bei 79 Personen (54,5 %) und im Kontrollarm bei 55 Personen (38,2 %) beobachtet (Relatives Risiko = 1,41; 95 % Konfidenzintervall = [1,10; 1,80]; p-Wert = 0,007; absolute Differenz = +16,3 %).</p> <p>Insgesamt lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit von 24 Wochen hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Luspatercept feststellen.</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>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</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. Letztere macht bei vielen dieser Pat. eine Behandlung mit Eisenchelatoren erforderlich. Die Rate der gleichzeitig mit Eisenchelatoren behandelten Pat. liegt in Deutschland >50%.</p> <p>Bisherige Empfehlung war der Einsatz von Luspatercept bei Pat. mit MDS-RS (<5 % KM-Blasten, ≥15 % Ringsideroblasten im KM bzw. ≥5 % Ringsideroblasten im KM und Mutation von SF3B1) und einer transfusionsbedürftigen Anämie, wenn sie auf ESF nicht angesprochen haben oder keine hohe Wahrscheinlichkeit des Ansprechens aufweisen (Serum-Epo-Spiegel ≥200 U/l).</p> <p>Durch die Ergebnisse von COMMANDS ergibt sich jetzt die Option des Einsatzes von Luspatercept bereits frühzeitig in der supportiven Therapie. Damit können regelmäßige Erythrozytentransfusionen und der Einsatz von Eisenchelatoren vermieden werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V von Luspatercept ergeben sich hieraus keine Konsequenzen.</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>Im Einzelfall sind die individuell sehr unterschiedlich ausgeprägten und erlebten Nebenwirkungen wie Diarrhoe oder Fatigue gegen die Belastungen der Transfusionen abzuwägen. In der Versorgung werden solche Entscheidungen von den Pat. selbst getroffen und passen in das Betreuungskonzept dieser chronisch kranken, häufig älteren und mit Komorbiditäten belasteten Pat.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Hofmann WK et al.: Myelodysplastische Syndrome. ONKOPEDIA Gemeinsame Leitlinien von DGHO, OeGHO und SGH+SSH, Februar 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds/@@guideline/html/index.html>
2. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C et al.: Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res* 35:1591-1596, 2011. DOI: 10.1016/j.leukres.2012.04.006
3. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al.: Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 120:2454-2465, 2012. DOI:10.1182/blood-2012-03-420489
4. Khoury JD, Solary E, Abla O et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 36, 1703-1719, 2022. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP et al.: International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 140:1200-1228, 2022. DOI:10.1182/blood.2022015850
6. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R et al.: Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol* 99:344-351, 1997. DOI:10.1046/j.1365-2141.1997.4013211.x
7. Platzbecker U, Symeonidis A, Olivia EN et al.: A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 31:1944-1950, 2017. DOI:10.1038/leu.2017.192
8. Della Porta G, Garcia-Manero G, Santini V et al.: Luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): primary analysis of a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. DOI: [10.1016/S2352-3026\(24\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00203-5)
9. Platzbecker U, Della Porta G, Santini V et al.: Efficacy and safety of 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

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. September 2024
von 13.44 Uhr bis 14.30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Glogger

Frau MacDonald

Herr Ellis

Herr Dr. Kirschner

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Hofmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Musiolik

Herr Dr. Thaa

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:44 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Einen schönen guten Tag, kann man jetzt nach der Mittagszeit sagen. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist heute unser Anhörungstag, und ich begrüße Sie zu der jetzigen Anhörung. Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Hecken bei dieser Anhörung.

Die Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Luspatercept zur Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen, MDS. Dazu sind Stellungnahmen eingegangen vom pharmazeutischen Unternehmer, von den Fachgesellschaften von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und von einem weiteren pharmazeutischen Unternehmer, der Firma AbbVie sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie immer wird bei unserer Anhörung ein Wortprotokoll geführt. Dazu muss ich die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Frau Glogger, Frau MacDonald, Herr Ellis und Herr Dr. Kirschner, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Hofmann, für AbbVie Deutschland Frau Musiolik und Herr Dr. Thaa sowie für den vfa Herr Dr. Rasch.

Der pharmazeutische Unternehmer erhält zunächst die Gelegenheit, in das Thema einzuführen und uns aus seiner Sicht die wichtigsten Dinge darzulegen. Bitte schön.

Frau Glogger (BMS): Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank, Herr Niemann, für die freundliche Begrüßung und die Gelegenheit für einleitende Worte. Zunächst stelle ich Ihnen wie gewohnt das Team vor, das heute mit mir zusammen in einem Raum sitzt und Ihre Fragen beantwortet. Herr Ellis wird Fragen zur Statistik und Methodik beantworten. Frau MacDonald ist für Fragestellungen rund um das Dossier und zur Versorgung verantwortlich. Herr Dr. Kirschner steht für Fragestellungen zu medizinischen Aspekten zur Verfügung. Mein Name ist Mona Glogger. Ich leite den Bereich Market Access Hämatologie bei Bristol-Myers Squibb.

Gerne möchte ich auf die für uns wichtigsten Punkte in der frühen Nutzenbewertung fokussieren, die wir gerne mit Ihnen diskutieren möchten. Das sind zwei: zum ersten die Ableitung des Zusatznutzens auf der Basis der Teilpopulation mit Serum-EPO-Spiegel unter 200 Units pro Liter, und der zweite Aspekt ist die Festlegung und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zum ersten Punkt, Ableitung des Zusatznutzens: Das Vorgehen des IQWiG zur Einschränkung der Bewertungsgrundlage auf die Teilpopulation mit einem Serum-EPO-Spiegel von unter 200 Units pro Liter ist zwar basierend auf der zVT-Definition nachvollziehbar, BMS sieht dies aber als nicht sachgerecht für die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept an; denn es führt zu einer unvollständigen Berücksichtigung der relevanten Evidenz aus der COMMANDS-Studie.

Bei Betrachtung der Gesamtpopulation der Studie liegen beim zentralen Wirksamkeitseindpunkt Transfusionsfreiheit relevante Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten mit und ohne Ringsideroblasten vor. Hierbei zeigte sich, dass statistisch signifikant doppelt so viele Patientinnen und Patienten im Luspatercept-Arm wie im Epoetin-alfa-Arm eine Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen erreichten. Somit lässt sich ein

beträchtlicher Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit Ringsideroblasten ableiten, wohingegen in der Subgruppe ohne Ringsideroblasten eine gleichwertige Wirksamkeit von Luspatercept und Epoetin alfa besteht. Ergo ist bei dieser Subgruppe ein Zusatznutzen nicht belegt.

Der Ringsideroblasten-Status der Patientinnen und Patienten ist nicht nur maßgeblich für die Diagnostik, Risikoeinschätzung und Therapieauswahl im vorliegenden Anwendungsgebiet, sondern auch ein wichtiger und klinisch relevanter Einflussfaktor für die Wirksamkeit von Luspatercept. Durch die eingeschränkte Betrachtung der Teilpopulation mit Serum-EPO-Level unter 200 Units pro Liter bleibt sowohl der Ringsideroblasten-Status der Studienteilnehmenden als auch in der Folge der bestehende Vorteil bei der Transfusionsfreiheit in der Bewertung des Zusatznutzens durch das IQWiG gänzlich unberücksichtigt.

Aus Sicht von BMS wird dieses Vorgehen der Wichtigkeit des Endpunkts und der Relevanz der Ergebnisse für die Versorgung von Niedrigrisiko-MDS-Patientinnen und -patienten mit Ringsideroblasten nicht gerecht.

Nun zum zweiten Punkt, Festlegung und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: BMS ist der Ansicht, dass der Einsatz der Epoetine auf den in der Zulassung beschränkten Serum-EPO-Level von unter 200 Units pro Liter weder den Empfehlungen in den nationalen und internationalen Leitlinien gerecht wird, noch die regelhafte Behandlungsrealität widerspiegelt. Empfohlen wird ein zulassungsüberschreitender Einsatz von Epoetin, wie in der COMMANDS-Studie im Kontrollarm umgesetzt, bis zu einem Serum-EPO-Level von 500 Units pro Liter.

Des Weiteren bleibt fraglich, inwiefern Lenalidomid als zweckmäßiger Vergleich herangezogen werden kann, da Luspatercept nicht als Therapieoption für MDS-del(5q)-Patientinnen und -patienten infrage kommt und andersherum Lenalidomid für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Luspatercept nicht geeignet ist. Folgerichtig war Lenalidomid auch im vorherigen Verfahren im gleichen Therapiegebiet von Luspatercept nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassend sieht BMS den in der COMMANDS-Studie untersuchten Vergleichsarm Epoetin alfa mit einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie in Kombination mit einer Chelattherapie als geeignet, um die COMMANDS-Studie unabhängig vom Serum-EPO-Spiegel als Evidenzgrundlage für die vorliegende Nutzenbewertung heranzuziehen und somit einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit Ringsideroblasten basierend auf dem Endpunkt Transfusionsfreiheit abzuleiten.

Meine Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, unsere Sichtweise darzulegen und unsere Diskussionspunkte zu formulieren. Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Glogger. – Ich habe eine Eingangsfrage an die Kliniker: Wie schätzen Sie den Stellenwert der Transfusionsvermeidung hinsichtlich der Schwere der Symptome bzw. der Belastung für die Patientinnen und Patienten ein? Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage: Epoetin alfa ist zugelassen bis zu einem Serum-EPO-Spiegel von 200 Einheiten pro Liter. In der DGHO-Leitlinie wird ein Ansprechen bis zu einem Epoetin-Serumspiegel von 500 als „möglich“ bezeichnet. Wie schätzen Sie die Wirksamkeit bzw. den Stellenwert im deutschen Versorgungskontext von Epoetin alfa im Off-Label-Use ein, das heißt, bei Serum-EPO-Spiegeln von 200 bis 500? – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde kurz anfangen, weil die zweite Frage mit der Leitlinie Herrn Hofmann betrifft, weil er der Erstautor und der verantwortliche Autor ist. Die erste Frage würde ich gerne sehr allgemein beantworten. Das ist die Frage nach der Lebensqualität. Wir haben schon öfter gesagt, dass ein ganz wichtiger, entscheidender Punkt bei diesen Patienten – das sind ältere Patienten, chronisch kranke Patienten mit Anämie – der

Erhalt der Lebensqualität ist. Man kann das im Einzelfall sehen. Wir sehen Patienten, die einen Urlaub vorhaben und genau wissen, wann der Hb niedrig ist. Wir sind inzwischen so weit, dass wir nicht mehr fest nach bestimmten Werten, sondern nach der Lebensqualität und dem gefühlten Hb vorgehen. Es gibt sogar Empfehlungen dafür, das zu tun.

Entscheidend für diese Patienten mit Anämie ist, dass sie ihre Lebensqualität aufrechterhalten können. Das geht mithilfe von Erythrozyten-Transfusion. Das ist der entscheidende Punkt. Es ist, glaube ich, ganz konsequent und konsistent, wie wir bisher argumentiert haben. Bei dieser Entität ist die Lebensqualität entscheidend. Ich glaube, wenn ich alle Patienten fragen würde, ist das sogar vielleicht noch wichtiger als die Verlängerung der Überlebenszeit. Das muss man vorsichtig formulieren. Aber Anämie, chronische Anämie beeinflusst die Lebensqualität in einem Ausmaß, das man gar nicht hoch genug einschätzen kann.

Meine erste Antwort wäre: Ich glaube in der Tat, dass Lebensqualität, beeinflusst durch die Transfusion mit einem Hb-Wert, der ein aktives Leben ermöglicht, für uns der entscheidende Endpunkt in diesen Studien ist. – Dann würde ich gerne an Herrn Hofmann weitergeben, um die auch in der Fachgruppe sehr differenziert diskutierte Frage des EPO-Spiegels zu erläutern.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Hofmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Ich kann das zunächst uneingeschränkt unterstreichen, aber ich möchte mich nicht noch einmal zu dem äußern, was Herr Wörmann gesagt hat. Kommen wir zum EPO-Spiegel: Da muss man kurz ausholen, dass wir hier über ein Gesetz oder ein Dogma sprechen, das vor mehr als 25 Jahren von Eva Hellström-Lindberg publiziert wurde, nämlich – und das muss man genau wissen –, dass das Ansprechen bei einem EPO-Spiegel von 100 bis 500, das ist die mittlere Gruppe der betrachteten Patienten, bei circa 20 Prozent liegt. Das ist Feststellung Nummer eins. Also die 200, wie auch immer sie in den Zulassungstext und in die Studien implementiert wurden – es ist jetzt müßig, darüber zu diskutieren –, liegen genau in diesem Bereich. Also sollten wir im Hinterkopf behalten: Ansprechen circa 20 Prozent.

Der zweite Punkt ist, dass wir über einen Parameter sprechen, der eine sehr hohe Variabilität hat. Jeder, der klinisch tätig ist und bei einem MDS-Patienten fünfmal im Jahr – man sollte das eigentlich nicht tun, aber vielleicht dann doch getan hat – den EPO-Spiegel gemessen hat, kann dort durchaus Werte im Bereich von 100 bis 300 finden, je nach Umgebungssituation. Ist vielleicht eine Entzündung dabei, hatte der Patient körperliche Anstrengungen, Stress usw.

Ich will damit sagen, dass dieses Festmachen an so einer arbiträr gewählten Zahl sicherlich im Vergleich zu den Ergebnissen einer randomisierten Studie, und da komme ich jetzt zum Punkt, bei dem das Ansprechen in der EPO-Gruppe tatsächlich ungefähr so war, wie es der Erwartung entspricht, aber das Ansprechen in der Luspatercept-Gruppe deutlich besser gewesen ist, nicht überbewertet werden sollte.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Hofmann. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Broicher von der KBV, bitte.

Herr Broicher: Ich habe eine Frage zu den Ringsideroblasten. Könnten die Kliniker vielleicht allgemein ausführen, was es damit auf sich hat? Jetzt auf die Studie bezogen bzw. auf deren Analyse: Würden Sie eine Subgruppenanalyse auch für die Population der sEPO kleiner 200 Personen für sinnvoll halten, auch ohne statistisch signifikanten Interaktionstest? Würden Sie das insgesamt als relevant genug einschätzen?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Herr Wörmann, soll ich?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Gerne, Sie können das Vorlesungsdiagramm für die Ringsideroblasten zeigen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Hofmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Das mache ich jetzt nicht. – Im Knochenmark gibt es die verschiedenen Vorstufen der erythropoetischen Zellen, die dort ausreifen und am Ende Erythrozyten produzieren. Man spricht von sogenannten Sideroblasten, wenn sich in diesen Vorstufen Eisenmoleküle, so will ich es einmal sagen, ansammeln, die in der Regel mit Berliner-Blau-Färbung nachgewiesen werden. Das gibt es sehr häufig bei allen möglichen Erkrankungen, aber auch physiologischerweise, weil klar ist, die Erythropoese braucht Eisen.

Was ist das Besondere an Ringsideroblasten? Bei Ringsideroblasten ist punktförmig granuliert um den Kern dieses Eisen angeordnet. Das hat diesen Zellen diesen prägnanten Namen gegeben. In jahrzehntelanger morphologischer Untersuchung hat sich gezeigt, dass das eine besondere Form der gestörten Erythropoese bei diesen Patienten mit MDS ist. Diese besondere Form der Störung ist vor ungefähr zehn Jahren durch den Nachweis der *SF3B1*-Mutation in genau diesen Zellen molekulargenetisch validiert worden. Die Bedeutung der Ringsideroblasten für die Diagnostik, aber auch für den Verlauf der Erkrankung – sie ist in der letzten WHO-Klassifikation 2022 entsprechend berücksichtigt – ist enorm. Das ist die Definition dieses Krankheitsbildes.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Hofmann. – Ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Broicher: Die ist beantwortet.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Dann kommt jetzt Frau Nink vom IQWiG.

Frau Nink: Ich habe später noch eine Frage zu den patientenberichteten Endpunkten, aber ich möchte gerne noch eine Frage an die Kliniker zu den Ringsideroblasten anschließen. Wie gehen Sie derzeit vor? Behandeln Sie Patientinnen und Patienten mit Ringsideroblasten anders als solche ohne, auch mit Blick auf das Luspatercept?

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Herr Wörmann, Sie? Ich?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie dürfen. Dann sage ich vielleicht zwei Sätze als Ergänzung.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Hofmann.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Die Eisenfärbung ist eine *Conditio-sine-qua-non* bei der Diagnostik, genau aus dem genannten Grund. Wenn der Patient Ringsideroblasten hat, wird er anders behandelt als ein Patient ohne Ringsideroblasten, und zwar nicht nur aus medikamentöser Sicht, sondern auch hinsichtlich seiner Prognose. Man weiß, dass die Prognose dieser Patienten günstiger ist als die von normalen MDS-Niedrigrisikopatienten. Auch das hat einen Einfluss auf die Auswahl der Therapieentscheidung. Aber die Antwort ist ganz klar ja.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir kommen jetzt zu dem, was wir bei der Onkologie einmal als Präzisionsonkologie bezeichnet haben. Da sind wir jetzt auch in der Präzisionshämatologie, dass wir eine ursprünglich morphologisch, jetzt genetisch definierte Subgruppe von Patienten haben, die eine eigene Therapie bekommen. Herr Hofmann hat betont, das sind die Patienten, die lange leben, aber unter der Anämie besonders lange leiden, weil die Lebensqualität schlechter ist. Unser großes Thema ist, die Patienten haben zusätzlich das Problem mit der massiven Eisenüberladung, die sie durch die Transfusion bekommen, diese Patientengruppe, die eine eigene Chelattherapie bekommt, die erheblich nebenwirkungsbelastet ist. Insofern haben wir in unserer Stellungnahme sehr deutlich betont, dass es hier eine Subgruppe von Patienten mit einem eigenen Verlauf gibt, sehr gut definierbar, die besonders von dieser Therapie profitiert.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Ist die Frage damit beantwortet?

Frau Nink: Ja, vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Sie hatten noch eine weitere Frage, die Sie stellen wollten, Frau Nink?

Frau Nink: Genau, ich habe noch etwas zu den patientenberichteten Endpunkten. Ich weiß nicht, ob Herr Annacker noch bei den Ringsideroblasten bleibt. Ich würde sonst das Thema wechseln.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Das weiß ich auch nicht. Ich frage ihn einmal. – Herr Annacker, möchten Sie noch bei dem Thema bleiben?

Herr Annacker: Ja, teilweise; nicht speziell zu den Ringsideroblasten, aber ich habe eine Frage, die sich auf diese Eisenüberladung bezieht, also damit im Zusammenhang steht. Uns interessiert, welche Kriterien im klinischen Alltag für die Indikation mit einer Eisen-Chelattherapie gelten, und in dem Zusammenhang auch, wie groß der Anteil derjenigen Personen ist, die bei vorhandener Transfusionsabhängigkeit in eine solche Situation hereinrutschen, die eine solche Eisen-Chelatierung bedingt und ob es einen Zusammenhang zwischen der Anzahl an den verabreichten Konzentraten gibt, und wenn es einen gibt, wie sich dieser gestaltet.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Annacker. – Wer möchte antworten?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Hofmann.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Ohne Ihnen zu nahe treten zu wollen, Herr Wörmann, würde ich das übernehmen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Bitte.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Hofmann.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Es gibt klar definierte Regeln, die in der Leitlinie niedergeschrieben sind. Das bedeutet Ferritin über 1.000, Lebenserwartung mindestens ein Jahr. Das ist deshalb wichtig, weil man unter Beachtung des Nebenwirkungsspektrums einen Patienten, der mit einem MDS weniger als ein Jahr Lebenserwartung hat, nicht mehr mit einer solchen Therapie behandeln wird. Es gibt die Ausnahme für die allogene zu Transplantierenden, aber ich glaube, das ist heute nicht unser Thema. Die erwartete Transfusionsfrequenz von im Durchschnitt 2 EK pro Monat summiert sich auf 24 oder 25 EK pro Jahr. Das ist die Definition für den Beginn einer Eisen-Chelation.

Sie haben nach der Anzahl der Patienten gefragt, die diese Therapie erhalten. Ich muss einschränkend hinzufügen können, das sind bei den Low-Risk-MDS-Patienten, die regelmäßig transfundiert werden, mindestens 50 bis 60, wenn nicht gar mehr Prozent. Aber wie von Herrn Wörmann schon angeführt, ist die Therapie mit gastrointestinalen Nebenwirkungen, Niereninsuffizienz durchaus belastend. Da sind wir bei unseren älteren Patienten mit dem Durchschnittsalter 68 Jahre sofort in dem Bereich, in dem Sie die Patienten nicht mehr mit einer Eisen-Chelation behandeln können, sodass die praxisbezogene Antwort auf die Frage ist: ja, aber wahrscheinlich werden nur ungefähr 20 Prozent der Niedrig-Risiko-MDS-Patienten längerfristig eisencheliert werden können.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hoffmann. – Die Frage, Herr Annacker, ist für Sie soweit beantwortet?

Herr Annacker: Ja, vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Nink, möchten Sie mit Ihrer zweiten Frage fortführen?

Frau Nink: Ja, sehr gerne. Vielen Dank. Wir haben relativ viel über die Transfusionsvermeidung gesprochen, aber worum es hier eigentlich geht, ist, wie sich die Patientinnen und Patienten fühlen und wie die Lebensqualität ist. Dazu habe ich eine Nachfrage. In der Studie COMMANDS sind mehrere Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Anwendung gekommen. Das war einmal der EORTC QLQ-C30. Das ist primär ein Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität bei Krebspatienten. Es wurde außerdem der FACT-An erhoben, das ist ein spezifischerer Fragebogen, der auch die Anämie-Symptomatik inkludiert.

In den vorliegenden Auswertungen sieht man keine Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen, egal, welches Instrument und welche Skala wir betrachten. Ich habe hierzu eine Nachfrage. Sie haben mit Ihrem Dossier ausschließlich Auswertungen stetiger Daten vorgelegt. Die haben wir auch herangezogen. Die waren im Prinzip adäquat. Aber was wir nicht ganz verstanden haben, ist: Wir haben mittlerweile das vierte Verfahren zum Luspatercept. In den vorhergehenden Verfahren – eines davon war zu MDS – haben Sie uns regelhaft auch Responder-Analysen sowohl zur Verbesserung als auch Verschlechterung vorgelegt. Das haben Sie in diesem Verfahren nicht gemacht. Es wäre die Frage, warum Sie hier auf Responder-Analysen, die im Studienbericht durchaus präspezifiziert waren, verzichtet haben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte das beantworten? – Herr Ellis, bitte.

Herr Ellis (BMS): Frau Nink, Sie haben den entscheidenden Punkt angesprochen, den die Fragebögen hier abbilden, dass sie die Symptomatik und besonders die Anämie-Symptomatik abbilden. Bevor ich darauf eingehe, lassen Sie mich kurz etwas zur Methodik sagen: Wir hatten keine präspezifizierten Responder-Analysen. Es gab einen SAP, den wir mit eingereicht haben. Darin waren Responder-Analysen spezifiziert. Der war allerdings nach Datenbankschluss erstellt. Das ist ein spezieller SAP zu den PRO-Endpunkten gewesen.

Es hat mehrere Gründe, warum das hier für die Nutzenbewertung nicht die relevante Auswertung ist. Das haben Sie so bestätigt. Zum einen haben wir zur Woche 25 am Ende der primären Studienphase zu niedrige Rücklaufquoten, weshalb eine Responder-Analyse hier keine belastbaren Ergebnisse liefern würde. Zum anderen ist es aus inhaltlichen Gründen so, dass die mittlere Veränderung die Ergebnisse besser abbildet. Man muss bedenken, dass die Patienten bei Bedarf Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen erhalten konnten. Bei einer einzelnen Visite kann es einen starken Einfluss haben, wenn der Patient zufällig direkt davor eine Transfusion erhalten hat. Deshalb ist es sinnvoller, alle Visiten einzubeziehen, das heißt, die mittlere Veränderung über den gesamten Studienzeitraum anzuschauen. Deshalb haben wir uns für die Analyse mittels MMRM entschieden, und das ist die adäquate Analyse.

Ich wollte noch den weiteren Aspekt zu den Fragebögen ansprechen: Es ist wichtig zu verstehen, dass es nicht das Ziel der Studie war und auch keine realistische Erwartung ist, eine Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik zu zeigen. Das Ziel mit dem Studienkonzept in der COMMANDS war in erster Linie, den Bedarf an Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen zu reduzieren. Das ist gegenüber Epoetin in signifikantem Umfang gelungen.

Patienten mit Ringsideroblasten sind unter Luspatercept in etwa doppelt so häufig langfristig transfusionsfrei geworden wie unter Epoetin. Was wir damit in der Studie gezeigt haben, ist, dass Patienten mit Luspatercept auf mehr Transfusionen verzichten konnten, ohne dass die Anämie-Symptomatik dabei zunimmt. Das ist sehr entscheidend. Folgerichtig stellen die Fragebögen, die wir hier verwendet haben, besonders auf körperliche Funktionen und Anämie-Symptomatik ab. Wir sehen in den Fragebögen stabile Werte, und das ist ein wesentlicher Teil des Therapieerfolgs.

Was nicht einleuchtend ist, und das ist mir wichtig, ist, dass man gleichzeitig mit dem Abbau der EK-Transfusionen eine weitere Verbesserung der Symptomatik sehen müsste. Die Transfusionen sind zwar zeitaufwendig, sie sind eine Belastung im Alltag für die Patienten und können langfristige Folgeschäden verursachen, aber man gibt sie, weil sie eine kurzfristige

Behandlung der Anämie sind. Sie verursachen einen kurzfristigen Peak im Hb-Wert, einen sehr hohen Hb-Wert, und die Patienten haben danach kurzfristig viel Energie. Das muss man bedenken.

Insofern hat Luspatercept hier erstens ermöglicht, dass die Patienten die Transfusionen nicht mehr benötigen, weil sie keine Anämie mehr hatten. Was die patientenberichteten Bewertungen angeht, hat Luspatercept zweitens kompensiert, dass die Patienten unter Epoetin häufiger weiterhin eine Transfusion erhalten haben, wo sie allein aufgrund der Transfusion kurzfristig einen sehr hohen Hb-Wert, einen Peak mit viel Energie hatten. Das hat Luspatercept durch eine moderate Steigerung des Hb-Werts kompensiert; denn wir sehen stabile Werte in den Fragebögen.

Noch einmal: Das sind Fragebögen, die speziell auf diese Symptomatik abstellen, die mit Anämie einhergeht. Deshalb haben wir sie erhoben, und sie zeigen, dass das Therapiekonzept funktioniert und dass Luspatercept wirklich den Bedarf für Transfusionen reduziert, teils auf null, ohne dass es zu mehr Symptomatik kommt.

Abgesehen davon gibt es zweifellos einen weiteren Aspekt, den die Fragebögen nicht abbilden, nämlich dass es für die Patienten eine enorme Entlastung darstellt, wenn sie keine regelmäßigen Transfusionstermine mehr benötigen, weil das zeitaufwendige Termine sind, die schwer im Alltag zu integrieren sind. Dafür geht oftmals der ganze Tag drauf. Deshalb ist es keine Frage, dass dieser Aspekt auch ein spürbarer Zugewinn für die Patienten ist, den die Fragebögen nicht abbilden und der dennoch selbstverständlich mit der Therapie mit Luspatercept einhergeht.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Ellis. – Ich habe jetzt Herrn Wenzel mit seiner Frage.

Herr Wenzel: Es schließt sich an die Antwort an, die gerade vom pU kam. Ich habe eine rückwirkende Frage an die beiden Experten. Man geht davon aus, dass diese Patienten permanent Transfusionen brauchen, diese Transfusionen, die Nebenwirkungen haben, diese Eisenüberladung. Nun geht man nicht unbedingt davon aus, dass alle Patienten auf null kommen, also ganz ohne Transfusionen auskommen. Sie bräuchten weiterhin wahrscheinlich Transfusionen. Würden Sie sagen, dass eine Reduktion der Transfusionsrate für den Patienten eine spürbare Entlastung bringt und vor allen Dingen auch das Risiko der Nebenwirkungen, dieser Eisenüberladung, auf Dauer einschränken würde?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte antworten? – Herr Hofmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Ich würde mir die Freiheit nehmen. Die Frage ist aus zwei Gründen klar mit Ja zu beantworten: Zum einen ist es nicht nur aus Eisenüberladungsgründen, sondern auch aus den schon mehrfach genannten Gründen der Lebensqualität für einen in der Regel über 65 oder 70 Jahre alten Patienten ein großer Vorteil und Fortschritt, wenn er nicht alle zwei bis drei oder vier Wochen zur Transfusion kommen muss, sondern zum Beispiel nur einmal alle drei Monate. Eine Reduktion der Transfusionshäufigkeit ist eindeutig ein Benefit für den Patienten.

Der zweite Punkt ist, das hat mein Vorredner schon ausgeführt, dieser Peak, der nach jeder Transfusion entsteht und aufgrund der Halbwertszeit der Erythrozytenlebensdauer usw. nur für einige Tage anhält, ist nicht so bedeutsam, wenn man durch eine Basistherapie schon ein deutlich höheres Ausgangsniveau des Hämoglobinlevels hat. Dann wird eine solche Transfusion, die zum Beispiel alle drei Monate erforderlich ist, diese Erscheinung nicht mehr haben. Damit ist klar, dass die Eisenüberladung durch reduzierte Transfusionen – Man hat einen Verlust an Eisen von 0,4 Milligramm pro Tag, meistens über Hautabschürfungen und andere Mechanismen. Es gibt keine konkrete Ausscheidung von Eisen. Aber man muss dazu im Gegensatz wissen, in einem EK sind ungefähr 125 Milligramm Eisen. Das heißt, wenn Sie das viermal im Jahr machen, haben Sie keine wirkliche Balance, aber Sie haben auf die lange

Zeit gerechnet deutlich weniger Eisen, was überschüssig bleibt, als wenn Sie alle zwei bis vier Wochen eine Transfusion geben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz, ich will nur zwei Sätze sagen: Genau wie Herr Hofmann gesagt hat, geht es bei der Senkung der Transfusionsfrequenz vor allem um eine Verlängerung der Transfusionsintervalle. Noch einmal, was Sie eben gesagt haben: Diese Chelattherapie ist durchaus belastend für die Patienten. Es ist für die Gemeinschaft belastend, es ist eine teure Therapie und belastend, weil nicht wenige Patienten diese Nebenwirkungen haben, und eine Reduktion der Dosis der Chelatbildner ist für Patienten gewonnene Lebensqualität.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Annacker.

Herr Annacker: Den gerade angesprochenen Aspekt möchte ich gerne für mich noch einmal von den Klinikern klargestellt bekommen. Sie haben es teilweise schon versucht. Die Frage wäre, warum sich dieser Vorteil bei der Transfusionsvermeidung in keinem der erhobenen patientenberichteten Endpunkte ergibt. Wie ich das verstanden habe, wurde es dadurch erklärt, dass dieser Peak wegfällt, wenn der Hb-Wert sowieso höher ist und ich dann seltener eine Erythrozytentransfusion bekomme. Aber so richtig erklärt sich mir das nach wie vor nicht. Vielleicht könnten Sie das noch einmal einordnen.

Bei der zweiten Frage, auch an die Kliniker, geht es um das Nebenwirkungsprofil von Luspatercept. Uns würde eine Einschätzung interessieren, wie sich das im klinischen Alltag gestaltet, auch vor dem Hintergrund der vermehrt aufgetretenen Augenerkrankungen im Interventionsarm der Studie COMMANDS.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann kurz anfangen. Ich glaube, der gedankliche Sprung, der dabei wichtig ist: Das Entscheidende für die Lebensqualität ist der niedrige Hb. Der niedrige Hämoglobingehalt macht die Lebensqualität für die Patienten so schlecht. Der wird durch Luspatercept so geschaffen wie im Kontrollarm, aber mit größerem Aufwand, was die Transfusionen angeht. Deshalb finde ich es nicht erstaunlich, dass die Lebensqualität gleich ist. Wir lassen die nicht ausbluten, oder wir lassen den Hb nicht sinken, wir lassen den Kontrollarm nicht so lange auf Hb 6 und 5 heruntergehen, bis die Lebensqualität schlecht wird, sondern ein Kontrollarm wird dann substituiert, wie bisher auch, damit die Lebensqualität einen gewissen Standard hat.

Wenn Sie den Basiswert dieser Patienten anschauen, sehen Sie, dass er relativ gut ist. Viele mit diesen chronischen Krankheiten haben sich gut an die Erkrankung angepasst. Wenn wir dasselbe mit weniger Transfusionen schaffen, dann ist für uns das Ziel, glaube ich, in der Art erreicht. Die Nebenwirkungen: Fatigue ist eine Symptomatik. – Herr Hofmann, wollen Sie konkret zu den Augen, zu den Kontrollen etwas sagen?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Hofmann.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Wenn ich mit den Augenkontrollen anfangen soll, muss ich ehrlich sagen, im klinischen Alltag – ich rede jetzt von außerhalb der Studie – ist das nichts, was uns wesentlich beschäftigt. Es ist bei einem 75-Jährigen schwierig zu trennen, woher die Augenproblematik tatsächlich kommt. Da muss ich ehrlich sagen, das hat die Entscheidung, damit zu behandeln, bisher nicht beeinträchtigt.

Aber ich komme noch einmal auf den ersten Punkt zurück: Ich verstehe das Dilemma. Wir reden über sehr viele, ich formuliere es einmal so, nicht hart randomisierte Daten, die es für die Frage Lebensqualität, Transfusionshäufigkeit usw. nicht gibt. Aber vielleicht kann ich eines aufführen, das haben wir bisher noch nicht erwähnt: Auch wenn nicht randomisiert geprüft, aber es gibt – das kann ich Ihnen an zwei Händen aufzählen – sehr gut kontrollierte, retrospektive Analysen, auch von großen Studiengruppen, die zeigen, dass sich eine

Eisenüberladung signifikant negativ auf das Gesamtüberleben auswirkt, höchststrangig publiziert auch im „New England Journal of Medicine“. Das ist ein Hinweis darauf, dass neben der Belastung und der Lebensqualität auch die eventuell eingeschränkte Prognose der Patienten, die sonst really good risk haben, eine Bedeutung haben kann.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich wollte eigentlich zu dem, was Herr Ellis gesagt hat – – Aber wir haben das Thema schon weiter diskutiert. Ich muss sagen, es lässt bei mir eine gewisse Ratlosigkeit oder Verknotung im Kopf zurück, dass wir immer wieder das Argument hören, dass die Senkung der Transfusionslast die Lebensqualität verbessert, die Patienten das aber offensichtlich in den Studien nicht spüren. Wir sehen jetzt im vierten Verfahren, dass wir das irgendwie nicht erkennen können. Das macht bei mir eine gewisse Schwierigkeit, aber das vielleicht nur als Anmerkung dazu.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich wollte nachfragen was den konkreten Stellenwert in der Versorgung angeht. Welche Patienten genau würden Sie mit dem Arzneimittel behandeln?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Herr Hofmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Das ist ganz klar festgelegt, die Patienten mit Ringsideroblasten bzw. *SF3B1*-Mutation. Das hat eine hohe Korrelation. Ich bin nach und nach geneigt, der *SF3B1*-Mutation mehr zu glauben, weil es eine hohe Expertise an den Morphologen fordert, dass er Ringsideroblasten korrekt erkennt. Nun wissen Sie, dass die Motivation, morphologische Untersuchungen durchzuführen, heutzutage eher zurückgeht. Also ganz klar: Ringsideroblasten oder *SF3B1*-Mutation und Patienten, die transfusionsabhängig sind mit einem Niedrigrisiko MDS. Das sind die per Leitlinie zu behandelnden Patienten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Annacker, Sie haben noch eine Frage.

Herr Annacker: Ich habe eine letzte Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Uns interessiert, ob Sie konkrete Angaben zur Anzahl der vermiedenen Transfusionen haben, also nicht nur wie im Modul 4 D zu kleiner oder größer gleich vier Transfusionen, sondern die konkrete Anzahl der vermiedenen Transfusionen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Glogger, bitte.

Frau Glogger (BMS): Das liegt uns derzeit nicht vor. Das haben wir so nicht vorliegend. Tut uns leid.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Holtkamp hat eine Nachfrage.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Nachfrage. Es geht speziell um die Patienten ohne die Ringsideroblasten. Da besteht die Gleichwertigkeit mit dem Epoetin alfa. Das heißt, mich interessiert, nach welchen Kriterien Sie entscheiden, ob das eine oder das andere.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Hofmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Ich würde wieder aus der klinischen Praxis antworten. Man muss sagen, die Patientenklintel ist sehr verschieden. Ein Beispiel aus der Einrichtung: um Gottes Willen, bloß keine Injektionen, außerdem will ich ganz oft ganz viel herumfahren. Also wenn ich alle drei Wochen etwas bekomme, ist das okay, aber alle drei Tage eine Spritze geht gar nicht. Das wäre ein Kandidat für Luspatercept.

Anderes Beispiel: Ich möchte eigentlich nicht zu Ihnen kommen, sondern ich möchte das so oft wie möglich für mich selbst regeln. Schreiben Sie mir doch bitte 20 Spritzen auf, und ich komme in einem Vierteljahr wieder. Das wäre ein Kandidat für Erythropoetin. Ich gebe ehrlich zu, eine harte, niedergeschriebene, leitlinienrelevante Auswahl gibt es nicht, sondern das

ergibt sich im täglichen Patientengespräch. Dort ist die Gruppe so divers wie gerade dargestellt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hofmann. – Frau Holtkamp, Sie haben sich noch einmal gemeldet.

Frau Dr. Holtkamp: Darf ich noch eine Rückfrage stellen?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gerne.

Frau Dr. Holtkamp: Es ist offensichtlich sehr individuell, wie man dann entscheidet. Der EPO-Spiegel, das haben Sie am Anfang ausgeführt, wird nicht so absolut gesehen. 200 ist keine absolute Grenze. Habe ich das auch richtig verstanden?

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Korrekt. Der EPO-Spiegel ist aus meiner Sicht und auch aufgrund der Daten, die ich kurz zitiert habe, in dieser engen Variabilität, wie er angewandt wird, überbewertet. Den würde ich nicht als ein Kriterium von hohem Impact betrachten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Hofmann.

Frau Dr. Holtkamp: Danke.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Herr Broicher.

Herr Broicher: Ich habe noch eine Frage zur Transfusionsfreiheit an die Kliniker. Sie haben gesagt, dass die Reduktion auch relevant ist. Eine vielleicht etwas allgemeine Frage: Wie würden Sie die Transfusionsfreiheit oder die Reduktion der Transfusionslast messen, wenn Sie eine Studie machen würden? Würden Sie auch so operationalisieren, dass Sie die Freiheit über einen gewissen Zeitraum anschauen? Oder würden Sie auch eine Reduktion betrachten? Wie würden Sie gegebenenfalls im Zusammenspiel mit Fragebögen arbeiten?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Hofmann.

Herr Prof. Dr. Hofmann (DGHO): Ich würde das auch aus der Praxis beantworten. Die Erhebung der Transfusionsfrequenz, insbesondere bei niedriger Transfusionsfrequenz, zum Beispiel alle vier, sechs, acht oder gar zwölf Wochen, halte ich in klinischen Studien für eine extrem schwierige Frage. Für jemanden, der alle zwei Wochen zwei EK bekommt, ist das kein Problem. Da kann man die Gaben aufschreiben und in der Analyse sehen, aha, das Intervall verlängert sich. Er war dann nur alle vier Wochen da, dann alle acht Wochen, und dann braucht er keine mehr. Das ist ein klarer Fall.

Aber hinsichtlich der Reduktion muss man klar sagen, ist das schwieriger. Es gibt inzwischen international Bemühungen, Kriterien in der Kombination Hb-Wert und Transfusionsanzahl zu definieren. Aber es braucht einen langen Zeitraum, ich würde behaupten, mindestens ein halbes Jahr, um eine wirkliche Reduktion einer Transfusionshäufigkeit und damit der Frequenz zu erkennen, weil es solche Dinge gibt wie: Mir geht es eigentlich gerade noch so gut wie immer, aber ich möchte, sage ich jetzt mal, zur Konfirmation meines Enkels fahren, und dort möchte ich fit sein, also bitte zwei EK. Verstehen Sie? Die Indikation für die EK-Gabe läuft in Deutschland und in vielen europäischen Ländern nicht nach einem strengen Hb-Wert, sondern der Patient bekommt sie nach seinem physischen, aber auch psychischen Zustand. Das macht die Analyse so schwierig, und wenn Sie nach einer Studie fragen, die die Reduktion der Transfusionsfrequenz zum Ziel hat, dann muss das eine Analyse über mindestens sechs Monate sein.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Hofmann. – Herr Ellis hat dazu eine Ergänzung.

Herr Ellis (BMS): Ich wollte von unserer Seite kurz ergänzen, dass wir in den letzten Verfahren Änderungen vorgelegt haben, da immer gesagt wurde, die reine Reduktion von Transfusionen ist nicht relevant, es muss mindestens eine Transfusionsfreiheit über sechs Monate sein. Darauf haben wir uns hier eingestellt. Ich denke, das Entscheidende für die Nutzenbewertung

ist deshalb, dass wir gezeigt haben, dass wir bei Patienten mit Ringsideroblasten unter Luspatercept im Vergleich zu Epoetin nahezu eine Verdopplung des Anteils der Patienten sehen, die langfristig transfusionsfrei geworden sind. Das ist eine bedeutende Verbesserung der Therapiesituation und stellt für die Patienten einen spürbaren Zusatznutzen dar.

Lassen Sie mich bitte noch ein, zwei Worte zur Lebensqualität sagen, weil das einige Male angesprochen wurde. Ich möchte betonen, dass es ein Missverständnis ist, dass eine Reduktion der Transfusionen grundsätzlich mit einer Verbesserung der Symptomatik einhergehen müsste. Wir sehen es als den entscheidenden Therapieerfolg an, dass in der Studie gezeigt werden konnte, dass es gelungen ist, die Transfusionen abzubauen, teils auf null und dabei die Werte in den patientenberichteten Fragebögen stabil zu halten. Das ist für die Patienten sehr relevant. Die sind, wie gesagt, doppelt so häufig transfusionsfrei geworden wie mit Epoetin, wenn sie Ringsideroblasten hatten. Deshalb sehen wir auch einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Ellis. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, die wesentlichen Punkte der Anhörung aus seiner Sicht abschließend zusammenzufassen. Frau Glogger, bitte.

Frau Glogger (BMS): Vielen Dank für die Gelegenheit zur Zusammenfassung der heutigen Diskussion. Ich denke, wir haben insbesondere drei Punkte diskutiert: zum einen den Stellenwert der Therapie und den Stellenwert von Epoetin im Indikationsgebiet, und zwar, dass der Einsatz von Epoetin nicht an diese Grenze von 200 Units pro Liter gebunden ist, sondern zulassungsüberschreitend auch den Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien entspricht und damit die regelhafte Behandlungsrealität widerspiegelt.

Der zweite Punkt: Das Kriterium der Ringsideroblasten ist maßgeblich für die Diagnostik in diesem Indikationsgebiet, aber auch ein wichtiger und klinisch relevanter Faktor für die Wirksamkeit von Luspatercept, den wir gesehen haben.

Zum dritten: Was, denke ich, sehr zentral war, war das Thema Endpunkt Transfusionsfreiheit, wie wichtig das für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist. Es geht darum, Intervalle zu verlängern und damit den Patienten die Lebensqualität wiederzugeben, die unter einer Anämie leiden, und die Folgekomplikationen wie Eisenüberladungen zu vermeiden.

Um das Ganze abzurunden, möchte ich noch einmal zusammenfassen, dass wir als pharmazeutischer Unternehmer BMS den in der COMMANDS untersuchten Vergleichsarm Epoetin alfa mit einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie in Kombination mit einer Chelattherapie als geeignet sehen, um die COMMANDS-Studie unabhängig vom Serum-Epo-Spiegel als Evidenzgrundlage für die Nutzenbewertung heranzuziehen und somit einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit Ringsideroblasten abzuleiten. Dieser begründet sich in der Patientenpopulation durch ein ausgewogenes Sicherheitsprofil sowie das Erreichen einer Transfusionsfreiheit über mindestens 24 Wochen. Es erreichten doppelt so viele Patientinnen und Patienten im Luspatercept-Arm diesen Endpunkt im Vergleich zu Epoetin alfa. – Vielen herzlichen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ich danke Ihnen, Frau Glogger. – Damit sind wir am Ende unserer Anhörung angekommen. Ich bedanke mich herzlich bei Ihnen für die intensive Erörterung und die zusätzlichen Beiträge, die heute sehr deutlich geworden sind. Dafür vielen Dank. Wir werden das im Unterausschuss diskutieren und werten, was hier vorgetragen wurde. Damit sind wir am Ende der Anhörung, die ich hiermit schließe. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag und eine schöne Woche. Alles Gute, tschüss.

Schluss der Anhörung: 14:30 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: 2023-B-296 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 2. November 2023

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	Geplantes Anwendungsgebiet: Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko.
Antimetabolite	
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)
Eisenchelatoren	
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"> - Transfusionshämosen, insbesondere bei Thalassaemia major, sideroblastischer Anämie, autoimmunhämolytischer Anämie und anderen chronischen Anämien; - [...]

Erythropoese stimulierende Faktoren (ESF)

Epoetin alfa B03XA01 Erypo	ERYPO wird angewendet 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).
Epoetin zeta B03XA01 Retacrit	Retacrit wird angewendet 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).

Tyrosinkinaseinhibitoren und Immunmodulatoren

Imatinib L01EA01 Glivec	Imatinib ist angezeigt zur Behandlung: <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).
Lenalidomid L04AX04 Revlimid	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.

Erythrozytenkonzentrate (EK)

Erythrozyten- konzentrat n. a. n. a.	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.
---	--

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-296 (Luspatercept)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 11. Dezember 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.....	26
Referenzen.....	29

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
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

Erwachsenen Personen 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.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 14.11.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 331 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 2 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

Killick S et al., 2021 [2].

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: 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.
- 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.

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 ($<30 \times 10^9/l$), 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

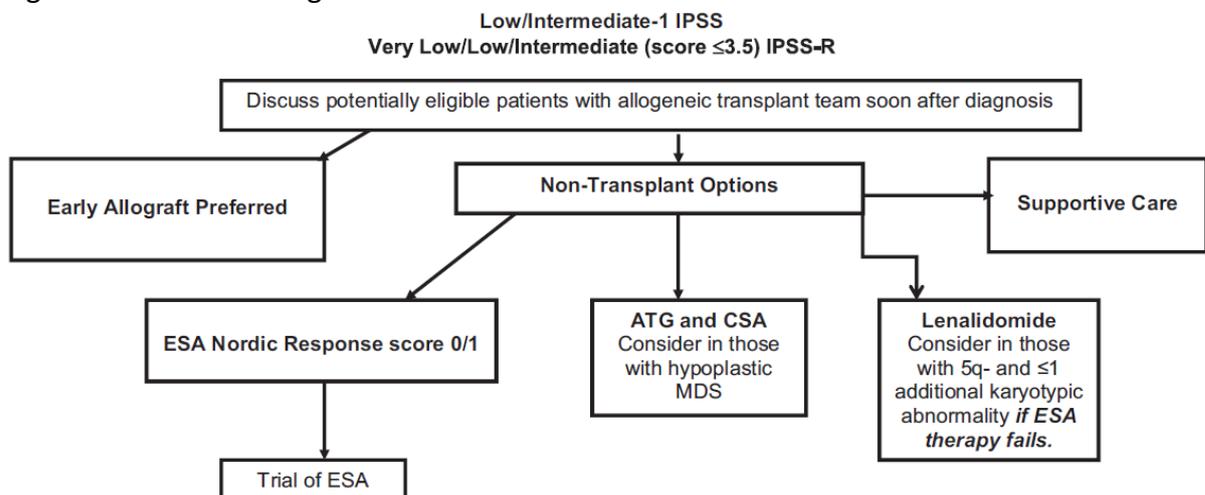
use in MDS and although these agents should ideally be accessed within clinical trials, the overall safety data now with longer follow-up is reassuring.

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-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 ≤ 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 system.³⁹ 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 $<1.5 \times 10^9$ /l, or keep the WBC in the range 6–10 $\times 10^9$ /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 colony-stimulating 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}

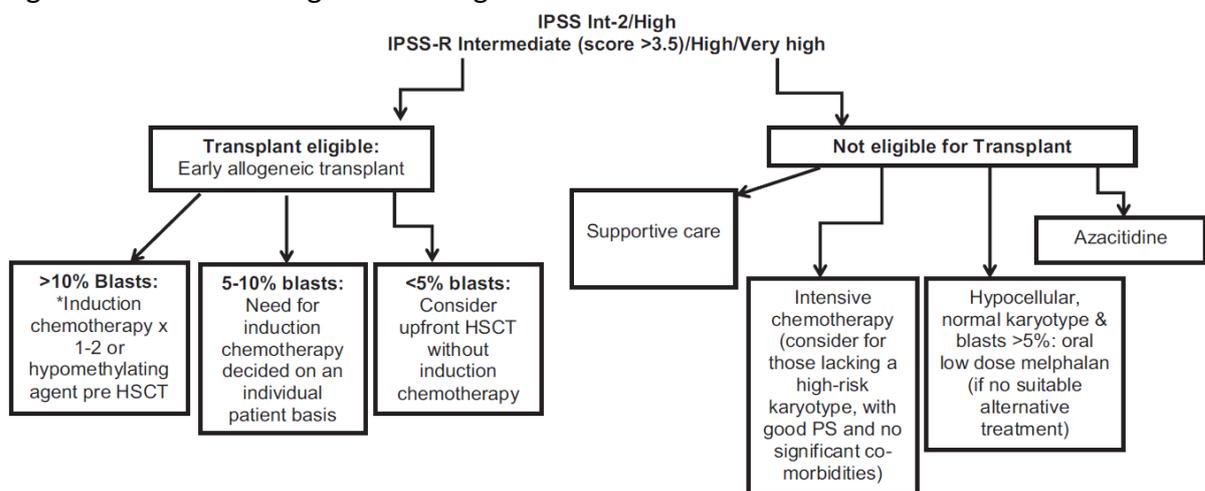
Transplant should be considered once the patient becomes transfusion-dependent, before iron overload occurs. However, if there is a delay to transplant then iron chelation should strongly be considered.

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, azacytidine 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 azacytidine and have good performance status, the option of HSCT should be re-visited.

Ongoing studies are exploring the combination of azacytidine 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 cytoreduction 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 cytoreductive 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, 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.

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, Caghey 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 \leq 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.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2023) am 14.11.2023

#	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	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Nov 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 14.11.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	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 (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR

#	Suchfrage
	overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
8	(#7) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 14.11.2023

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 recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 14.11.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

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

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- 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. *J Clin Oncol* 2019;37(15):1336-1351.
2. **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.

-
- [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.2016.01.021>

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.: 2023-B-296

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Sachverständige	
Datum	14. Dezember 2023

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko.
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>Basis der supportiven Therapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit transfusionsabhängiger Anämie ist die Symptom-getriggerte Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten.</p> <p>Der weitere Therapiestandard orientiert sich an definierten MDS-Subtypen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MDS-RS ± SF3B1: Luspatercept - MDS del(5q): Lenalidomid - Hypoplastisches MDS: Immunsuppressive Therapie - Alle anderen MDS-Subtypen (sEPO <500 U/l): Erythropoese-stimulierende Faktoren (ESF) - Patienten mit einer Historie für Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK, n>20) bzw. einer Transfusionsfrequenz von mehr als 2 EK alle 4 Wochen und einem Serum-Ferritinwert >1000 ng/ml: Eisenchelationstherapie
Fragestellung

Insbesondere die supportive Therapie und damit die Behandlung mit Erythrozytenkonzentraten ist bei den genannten Indikationen unverändert. Eine aktuelle Beratung für Studien und/oder für die Nutzenbewertung neuer Arzneimittel muss die 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 Patientinnen und Patienten (Pat.) 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 der Pat. 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 1: 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, TP53 möglich</i> 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-0-SLD); MDS mit niedrigen Blasten und multi lineage dysplasia (MDS-0-MLD)

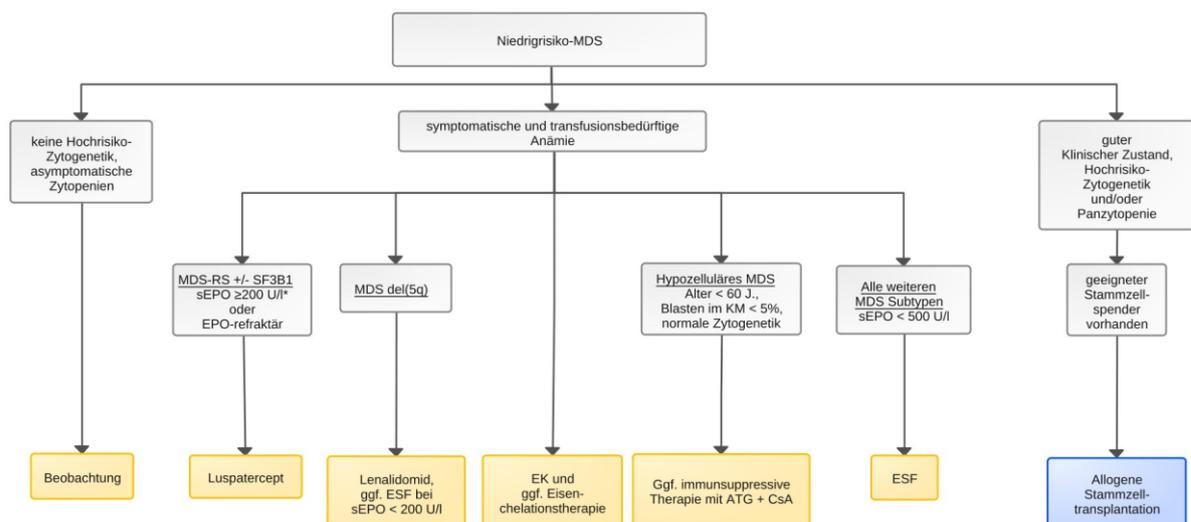
⁴ $\leq 25\%$ histologische Knochenmarkszellularität, altersadaptiert

⁵ Kopienzahlverlust entweder zytogenetisch (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 bialelische TP53-Inaktivierung.

Die Therapieempfehlungen für Pat. mit symptomatischer und transfusionsbedürftiger Anämie sind in Abbildung 1 graphisch dargestellt.

Abbildung 1: Therapie bei Myelodysplastischen Neoplasien (Niedrigrisiko) [2]

Therapie bei Myelodysplastischen Neoplasien (Niedrigrisiko)



Legende:

— palliativ, — kurativ.

MDS-RS: MDS mit Ringsideroblasten; SF3B1+ (positiv): Mutation im SF3B1-Gen, SF3B1- (negativ): keine Mutation im SF3B1-Gen (Wildtyp); sEPO: Erythropoetinspiegel im Serum; ATG: Antithymozytenglobulin, CsA: Cyclosporin. ESF: Erythropoese stimulierende Faktoren

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.

Supportive Therapie - Erythrozytentransfusionen

Hauptbestandteil der supportiven Therapie ist die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in Abhängigkeit vom klinischen Zustand. Bei Pat. mit begleitender schwerer koronarer Herzerkrankung und/oder anderen schweren Begleiterkrankungen sollte ein Hb-Wert über 10 g/dl angestrebt werden.

Polytransfundierte Pat. sind längerfristig durch die begleitende sekundäre Hämochromatose (Kardiomyopathie) bedroht. Deshalb kann bei Pat. mit einer Lebenserwartung von mehr als 2 Jahren, die mindestens 20 Erythrozytenkonzentrate erhalten bzw. einen Serumferritinspiegel von >1000 ng/ml haben, eine Therapie mit Eisenchelatoren (Deferasirox, Desferoxamin) erwogen werden [2, 5]. Besonderen Stellenwert hat die Eisenchelation vor einer allogenen Stammzelltransplantation und wird dort bis zum Beginn der Konditionierung empfohlen, da die Eisenüberladung mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist.

MDS-RS ± SF3B1

Die Inhibition von (bisher teilweise nur unzureichend charakterisierten) Suppressoren der Erythropoese bei Pat. 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) [6, 7]. In dieser Zulassungsstudie wurde die Überlegenheit von Luspatercept gegenüber Placebo bei erwachsenen Pat. 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 1) eingeführt wegen der prognostischen (günstigen) Rolle der o.g. Mutation. Die große Mehrzahl der Pat. mit MDS-RS weist eine solche Mutation auf, jedoch können auch Pat. mit MDS-RS ohne diese Mutation auf Luspatercept ansprechen [8].

MDS del(5q)

Die Behandlung mit Lenalidomid führt bei etwa 60 % der MDS-Pat. mit einer singulären Deletion am Chromosom 5 und einer transfusionspflichtigen Anämie bei niedrigem Krankheitsrisiko zum Ansprechen mit dem Ergebnis einer Transfusionsunabhängigkeit sowie bei einem Teil der Pat. zu einer zytogenetischen

Remission. Pat. mit nur einer Zusatzaberration (außer von Chromosom 7) sprechen ähnlich gut an. Die minimale wirksame Dosis von Lenalidomid ist bis jetzt nicht definiert. Basierend auf einer randomisierten Studie [9] führt eine Dosierung von 10 mg/Tag zu einer höheren Rate an zytogenetischen Remissionen und sollte - mit entsprechender Anpassung der Dosis in Abhängigkeit der Thrombozytenzahl - zum Einsatz kommen. Bei älteren Pat. ist gelegentlich eine Initialdosis von 5 mg/Tag angezeigt. Sollte nach 4 Monaten keine Verbesserung der Transfusionspflichtigkeit eingetreten sein, sollte die Therapie beendet werden. Vor Beginn der Therapie sollte eine Bestimmung der TP53-Mutation durchgeführt werden. Pat. mit einer Mutation sollten regelmäßig im Rahmen von Knochenmarkpunktionen auf eine klonale Evolution überwacht werden. Die Effektivität von Lenalidomid bei MDS ohne Veränderungen am Chromosom 5 ist gering. Die Behandlung dieser Pat. mit der Substanz sollte hier streng abgewogen werden [10].

Hypoplastisches MDS

Die Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten (ähnlich zur Therapie der schweren aplastischen Anämie) beruht auf den positiven Erfahrungen bei einer Subgruppe von Pat., die wie folgt charakterisiert sind [11]:

- hypozelluläres Knochenmark
- MDS mit niedrigem Krankheitsrisiko
- geringe Transfusionsbedürftigkeit

Etwa 30% der Pat., die mit Antithyozytenglobulin und Cyclosporin behandelt wurden, erreichen Transfusionsfreiheit. Gute prädiktive Parameter für ein Ansprechen konnten bisher nicht identifiziert werden. Wegen der teilweise starken Nebenwirkungen und dem noch nicht klar definierten Patientengut sollte eine immunsuppressive Behandlung bei MDS ausschließlich an einem hämatologischen Zentrum durchgeführt werden.

Alle anderen MDS-Subtypen (sEPO <500 U/l)

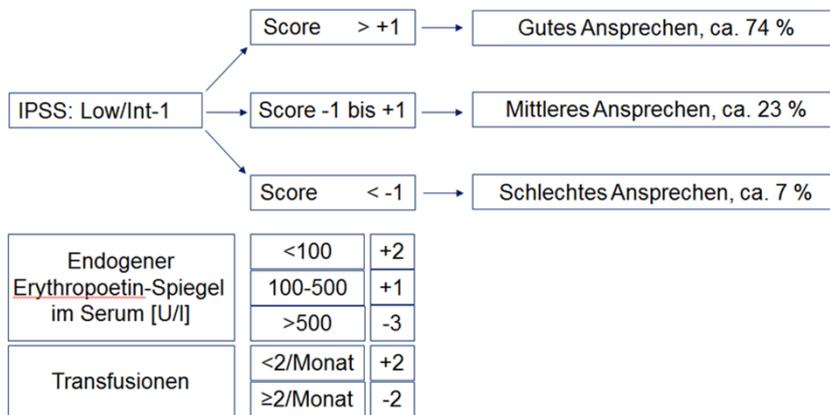
Die Therapie mit Erythropoese stimulierenden Faktoren (ESF, klassisch: subkutanes Erythropoetin 40.000 IE/Woche, bei unzureichender Wirkung ggf. steigern auf 80.000 IE/Woche, einmal pro Woche; Verzögerungserthropoetin: 300 µg wöchentlich bzw. 500 µg zweiwöchentlich subkutan) muss in Anlehnung an den sogenannten „Nordic Score“ [12] 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,

Es kann ein Ansprechen bei bis zu 75 % der entsprechend ausgewählten Pat. erreicht werden [13]. 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



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?

Ja, entscheidend ist der Subtyp des zugrundeliegenden MDS. Die Differenzialtherapie ist oben dargestellt.

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, Februar 2023. <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. Angelucci E, Li J, Greenberg P et al.: Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients With Low- to Intermediate-1–Risk Myelodysplastic Syndromes. *Ann Intern Med*. 172:513-522, 2020. [DOI:10.7326/M19-0916](https://doi.org/10.7326/M19-0916)

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)
9. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D 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* 118:3765-3776, 2011. [DOI:10.1182/blood-2011-01-330126](https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-330126)
10. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ et al.: Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 111:86-93, 2008. [DOI:10.1182/blood-2007-01-068833](https://doi.org/10.1182/blood-2007-01-068833)
11. Stahl M, DeVeaux M, de Witte T et al.: The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Blood Advances* 2:1765-1772, 2018. [DOI:10.1182/bloodadvances.2018019414](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018019414)
12. 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)
13. 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)