

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

**Wirkstoff: Luspatercept (Myelodysplastische
Syndrome)**

Datum der Veröffentlichung: 2. November 2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund.....	8
1 Fragestellung.....	9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	10
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie	11
2.3 Endpunkte.....	20
2.3.1 Mortalität.....	21
2.3.2 Morbidität.....	22
2.3.3 Lebensqualität	31
2.3.4 Sicherheit	35
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	38
2.4 Statistische Methoden	38
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	42
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	44
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	44
3.2 Mortalität	55
3.3 Morbidität	56
3.4 Lebensqualität	58
3.5 Sicherheit.....	59
3.6 Subgruppen-Analysen	65
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	66
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Luspatercept	66
4.2 Design und Methodik der Studie MEDALIST	67
4.3 Mortalität	70
4.4 Morbidität	71
4.5 Lebensqualität	72
4.6 Sicherheit.....	73
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	76
Referenzen	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	10
Tabelle 2:	Charakterisierung Studie MEDALIST	11
Tabelle 3:	Übersicht der Protokollamendments der Studie MEDALIST, Datenschnitt 8. Mai 2018	17
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention in der Studie MEDALIST	18
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung in der Studie MEDALIST	20
Tabelle 6:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie MEDALIST	38
Tabelle 7:	Verzerrungspotential der Studie MEDALIST	42
Tabelle 8:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie MEDALIST	42
Tabelle 9:	Allgemeine Angaben zur Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – Sicherheitspopulation	44
Tabelle 10:	Charakterisierung der ITT-Population der Studie MEDALIST zu Baseline	47
Tabelle 11:	Exposition der Studienmedikation in der Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – Sicherheitspopulation	49
Tabelle 12:	Begleitmedikation in der Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – Sicherheitspopulation	51
Tabelle 13:	Eisenchelateinnahme in der Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – ITT-Population	53
Tabelle 14:	Angaben Protokollabweichungen und Protokollverletzungen in der Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – ITT-Population	54
Tabelle 15:	Gesamtüberleben in der Studie MEDALIST Datenschnitt 8. Mai 2018 – ITT- Population	55
Tabelle 16:	Transfusionsfreiheit von mind. 24 Wochen zwischen Studienwoche 1 bis 24; Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – ITT-Population	56
Tabelle 17:	Rücklauf ausgefüllter EORTC-QLQ-C30-Fragebögen zwischen Studienwoche 1 bis 24; Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – ITT-Population	56
Tabelle 18:	Responderanalysen zur Verbesserung der Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 zwischen Studienwoche 1 bis 24; Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 –HRQoL-Population	57
Tabelle 19:	Hospitalisierung zwischen Studienwoche 1 bis 24; Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – ITT-Population	58
Tabelle 20:	Responderanalysen zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 zwischen Studienwoche 1 bis 24; Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – HRQoL-Population	59

Tabelle 21: Zusammenfassung der UE während Woche 1 bis 24 in der Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 –Sicherheitspopulation	60
Tabelle 22: Personen mit UE zwischen Studienwoche 1 bis 24 mit Inzidenz $\geq 10\%$ bzw. $\geq 1\%$ und ≥ 10 Personen mit Ereignis in einem Behandlungsarm, Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – Sicherheitspopulation	61
Tabelle 23: Personen mit UE CTCAE-Grad ≥ 3 zwischen Studienwoche 1 bis 24 mit Inzidenz $\geq 5\%$ mit Ereignis in einem Behandlungsarm, Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 –Sicherheitspopulation	63
Tabelle 24: Personen mit SUE zwischen Studienwoche 1 bis 24 mit Inzidenz $\geq 5\%$ mit Ereignis in einem Behandlungsarm, Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – Sicherheitspopulation	64
Tabelle 25: Personen mit UE von besonderem Interesse in der Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – Sicherheitspopulation	64
Tabelle 26: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie MEDALIST, Datenschnitt 8. Mai 2018	76

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Design der Studie MEDALIST [10].....	17
Abbildung 2: Startdosis und Dosisanpassungen von Luspatercept in der Studie MEDALIST.....	19
Abbildung 3: Patientenfluss in der Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018.....	46
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – ITT-Population.....	55

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
BSC	Best supportive care
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CSR	Clinical study report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module
EOT	End of treatment (Behandlungsende)
EPAR	European Public Assessment Report
EPO	Erythropoetin
ESA	Erythropoese-stimulierende Agenzien
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical practice (gute klinische Praxis)
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie stimulierender Faktor
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-related Quality of Life
IPSS-R	International Prognostic Scoring System - revised
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IWG	International working group
KI	Konfidenzintervall
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mHI-E	Modified hematologic improvement - erythroid (modifiziertes erythroides Ansprechen)
MID	Minimal important difference
MMRM	Mixed-model repeated measures
MW	Mittelwert

N	Anzahl
NB	Nutzenbewertung
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QOL-E	Psychometrischer Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität bei Personen mit MDS
RCT	Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
RR	Risk Ratio/Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

Hintergrund

Luspatercept ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Luspatercept zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Luspatercept in seiner Sitzung am 27. Oktober 2020 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 29. Juli 2020 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 2. November 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Luspatercept (Reblozyl®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

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

Die Fachinformation sieht eine subkutane Injektion von Luspatercept alle 3 Wochen vor. Die empfohlene Anfangsdosis ist mit 1,0 mg/kg Körpergewicht angegeben [11].

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Table 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für Nutzenbewertung
<i>Studien zu Luspatercept</i>				
COMMANDS (ACE-536-MDS-002) [4]	Ja	Nein	Nein	Zurzeit noch keine Ergebnisdarstellungen oder Studienbericht verfügbar. Studie läuft noch.
MEDALIST (ACE-536-MDS-001) ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
A536-03 ²⁾ : unkontrollierte Phase-II-Studie	Nein	Nein	Unklar	Studienunterlagen wurden mit dem Dossier nicht eingereicht. Studie wird im EPAR als supportive Studie zitiert.
A536-05 ²⁾ : Expansionsstudie der Studie A536-03	Nein	Nein	Unklar	Studienunterlagen wurden mit dem Dossier nicht eingereicht. Studie wird im EPAR als supportive Studie zitiert.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR

²⁾ Supportive Zulassungsstudie gemäß EPAR

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Neben der pivotalen Studie MEDALIST werden im EPAR [13] auch die zwei supportiven Studien A536-03 und A536-05 genannt. Aus den Ausführungen im EPAR und auf Clinicaltrials.gov [1] geht hervor, dass ein Teil der eingeschlossenen Studienpopulationen A536-03/05 nicht vom Anwendungsgebiet umfasst ist. Dies betrifft die Expansionskohorte 2B, die im EPAR als Population ohne Vorliegen von Ringsideroblasten beschrieben wird. Möglicherweise ist sogar die gesamte Expansionskohorte 2 nicht vom Anwendungsgebiet umfasst, da gemäß der Einschlusskriterien (Clinicaltrials.gov [1]) die Patientinnen und Patienten entweder keine Ringsideroblasten oder keine vorherige Erythropoetin-basierte Therapie ausweisen mussten. Zudem erfolgte in den Studien die Therapie mit Luspatercept in aufsteigender Dosierung mit einer Dosis beginnend bei 0,125 mg/kg bis 1,75 mg/kg Körpergewicht. Daraus folgend wurde ein Teil der Studienpopulation der Studien A536-03/05 nicht fachinformationskonform therapiert. Ob in den genannten Studien möglicherweise Auswertungen zu für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen vorgenommen wurden, kann nicht abschließend beurteilt werden, da die Studienunterlagen mit dem Dossier nicht eingereicht wurden. Es ist daher unklar, ob die Studien A536-03/05 relevant für die Nutzenbewertung sind.

Zur Nutzenbewertung für Luspatercept wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Luspatercept [2]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [13]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie MEDALIST (ACE-536-MDS-001) [3,5,6,7,8,9,10]

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Luspatercept basieren auf der Zulassungsstudie MEDALIST (ACE-536-MDS-001). Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2 und 3 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung Studie MEDALIST

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die Studie MEDALIST ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie der Phase III zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß IPSS-R, mit Ringsideroblasten und Transfusionsabhängigkeit. Die Studie gliedert sich in Screeningphase, Behandlungsphase (Primär- und Extensionsphase) und Follow-up-Phase (siehe Abbildung 1). Die Screeningphase dauerte maximal 5 Wochen, die primäre Behandlungsphase bis zu 24 Wochen, die Extensionsphase der Behandlung begann ab Woche 25 und erstreckte sich bis Behandlungsabbruch, und die Langzeitnachbeobachtung ist für bis zu 3 Jahre nach letzter Gabe der Studienmedikation vorgesehen. Es wurden 229 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und stratifiziert (Transfusionslast (≥ 6 EK-Einheiten / 8 Wochen vs. < 6 EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Risikoscore (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär)) im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme Luspatercept + Best-Supportive-Care (BSC) (n = 153) und Placebo + BSC (n = 76) randomisiert. Im Studienverlauf erfolgte nach der primären Therapiephase (Woche 25) die Beurteilung des klinischen Nutzens (z. B. Reduktion der EK-Transfusionen, Erhöhung Hb) der Studienmedikation durch das ärztliche Personal. War kein klinischer Nutzen feststellbar oder lag eine Progression der MDS vor, wurde die Gabe der Studienmedikation für die betreffenden Patientinnen und Patienten beendet und diese gingen in die Nachbeobachtungsphase über. Lag ein klinischer Nutzen vor und war keine Progression der MDS feststellbar, traten die Patientinnen und Patienten in die Extensionsphase der Therapie ein, in der die randomisierte Therapiezuweisung und Verblindung aufrechterhalten blieb. Zu keinem Zeitpunkt während der Studie war ein Cross-over zwischen den Studienarmen möglich.</p> <p>Mit dem Dossier wurden Analysen zu mehreren Datenschnitten vorgelegt (Studienwoche 24, 8. Mai 2018, 7. Januar 2019, 1. Juli 2019). Die Studie dauert weiterhin an.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre bei Gabe der Einverständniserklärung • Dokumentierte MDS-Diagnose gemäß WHO/FAB-Klassifizierung mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko nach IPSS-R-Klassifizierung und

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ einem Anteil von Ringsideroblasten an erythroiden Vorläuferzellen im Knochenmark von $\geq 15\%$ oder $\geq 5\%$ (aber $< 15\%$) bei Vorliegen einer SF3B1-Mutation ○ $< 5\%$ Blasten im Knochenmark ○ Anzahl peripherer weißer Blutkörperchen $< 13.000/\mu\text{l}$ ● Refraktär oder intolerant oder nicht geeignet für eine vorherige (Erythropoese-stimulierende Agenzien) ESA-Behandlung, definiert anhand eines der folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> ○ refraktär gegenüber ESA-Behandlung: dokumentiertes Nicht-Ansprechen oder nicht anhaltendes Ansprechen auf vorherige ESA-enthaltende Behandlung, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit bspw. G-CSF ○ intolerant gegenüber vorheriger ESA-Behandlung: dokumentierter Behandlungsabbruch einer vorherigen ESA-enthaltenden Therapie, entweder als Monotherapie oder in Kombination, bspw. mit G-CSF, zu jeder Zeit nach Behandlungsbeginn aufgrund einer Intoleranz oder UE ○ ungeeignet gegenüber ESA-Therapie: geringe Chance auf ein Ansprechen auf eine ESA-Therapie basierend auf Serum-EPO-Spiegeln $> 200\text{ U/l}$ für Personen, die zuvor noch nicht mit ESA behandelt wurden ● Mit ESA oder G-CSF/GM-CSF vorbehandelte Patientinnen und Patienten: keine Behandlung mit diesen Substanzen für mindestens vier Wochen vor Randomisierung ● EK-Transfusionsabhängigkeit, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ mittlerer Transfusionsbedarf von \geq zwei Einheiten EK / acht Wochen, bestätigt über einen Zeitraum von mindestens 16 Wochen unmittelbar vor Randomisierung ○ Hämoglobinwerte zum Zeitpunkt oder innerhalb von sieben Tagen vor Gabe einer EK-Transfusion von $\leq 10\text{ g/dl}$, um die Transfusion hinsichtlich dieses Einschlusskriteriums zu zählen. EK-Transfusionen bei einem Hb-Wert $>10\text{ g/dl}$ vor Transfusion oder für elektive Operationen wurden nicht als Transfusion im Sinne des Einschlusskriteriums berücksichtigt ○ kein zusammenhängendes 56-Tage-Intervall innerhalb der 16 Wochen unmittelbar vor Randomisierung, in welchem keine EK-Transfusion verabreicht wurde ● ECOG-Status von 0, 1 oder 2 <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Substanzen für die zugrunde liegende MDS-Erkrankung (z. B. Immunmodulatoren (wie Lenalidomid), hypomethylierende Substanzen oder Immunsuppressiva) <ul style="list-style-type: none"> ○ Einschluss von Patientinnen und Patienten nach Ermessen des Prüfpersonals erlaubt, sofern nicht mehr als zwei Dosen hypomethylierender Substanzen oder nicht mehr als eine Kalenderwoche Lenalidomid verabreicht wurde und die letzte Dosis \geq fünf Wochen vor Randomisierung verabreicht wurde ● Vorherige Behandlung mit Luspatercept oder Sotatercept (ACE-011) ● MDS mit Del(5q)-Anomalie ● Sekundäre MDS, d. h. MDS, die durch chemische Verletzung oder Chemotherapie und/oder Bestrahlung einer anderen Erkrankung entstanden ist ● Bekannte klinisch signifikante Anämie aufgrund von Eisen-, Vitamin-B12- oder Folsäuremangel oder autoimmuner oder vererbter hämolytischer Anämie oder gastrointestinaler Blutung

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Eisenmangel bestimmt als Serum-Ferritin $\leq 15 \mu\text{g/l}$ und weitere Untersuchungen, sofern klinisch indiziert (z. B. berechnete Transferrin-Sättigung [Eisen/Gesamteisenbindungskapazität $\leq 20 \%$] oder Knochenmarksfärbung für Eisen) ● Vorherige allogene oder autologe Stammzelltransplantation ● Bekannte Vorgeschichte einer AML-Diagnose ● Verwendung der folgenden Substanzen innerhalb der fünf Wochen vor Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zytotoxische antineoplastische Chemotherapie ○ Kortikosteroide, außer Personen mit stabiler oder sinkender Dosis über mindestens eine Woche vor Randomisierung zur Behandlung von anderen medizinischen Konditionen als MDS ○ Eisenchelatherapie, außer Personen mit stabiler oder sinkender Dosis über mindestens acht Wochen vor Randomisierung ○ andere hämatopoetische Wachstumsfaktoren für Erythrozyten (z. B. Interleukin-3) ○ Prüfsubstanzen oder -geräte oder zugelassene Behandlungen für experimentelle Zwecke. Sofern die Halbwertszeit der vorherigen Prüfsubstanz bekannt war, wurde deren Anwendung innerhalb von fünf Halbwertszeiten vor Randomisierung oder fünf Wochen, je nachdem, was länger war, ausgeschlossen. ● Unkontrollierte Hypertonie, definiert als wiederholte Erhöhungen des diastolischen Blutdrucks $\geq 100 \text{ mm Hg}$ trotz adäquater Behandlung ● Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $< 500/\mu\text{l}$ ($0,5 \times 10^9/\text{l}$) ● Thrombozytenzahl $< 50.000/\mu\text{l}$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) ● Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate oder Kreatinin-Clearance $< 40 \text{ ml/min}$ ● Aspartataminotransferase (AST) / Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) oder Alaninamino-Transferase (ALT) / Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) $\geq 3,0 \times$ oberer Normalwert (upper limit of normal, ULN) ● Gesamtbilirubin $\geq 2,0 \times$ ULN <ul style="list-style-type: none"> ○ höhere Werte waren erlaubt, wenn diese einer aktiven Zerstörung der Erythrozytenvorläuferzellen im Knochenmark zuzuschreiben sein konnten (d. h. ineffektive Erythropoese) oder bei Vorliegen oder bekannter Vorgeschichte eines Gilbert-Syndroms ○ Patientinnen und Patienten wurden ausgeschlossen, wenn eine autoimmune hämolytische Anämie vorlag, manifestiert als korrigierte Retikulozytenzahl $> 2 \%$ mit entweder einem positiven Coombs-Test oder über 50% indirektem Bilirubin. ● Vorgeschichte von malignen Erkrankungen, mit Ausnahme von MDS, außer die Person war für \geq fünf Jahre krankheitsfrei (einschließlich Beendigung jeglicher aktiven oder adjuvanten Behandlung der vorherigen malignen Erkrankung). Personen mit den folgenden Erkrankungen (in der Vorgeschichte/andauernd) waren erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Basalzell- oder Plattenepithelzellkarzinom der Haut ○ Carcinoma in situ der Zervix ○ Carcinoma in situ der Brust ○ zufälliger histologischer Befund eines Prostatakrebses (T1a oder T1b des TNM-Staging-Systems) ● Große Operation innerhalb der acht Wochen vor Randomisierung. Patientinnen und Patienten müssen sich vollständig von jeglichen vorangegangenen Operationen vor Randomisierung erholt haben.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte eines Schlaganfalls, einer tiefen Venenthrombose, einer pulmonalen oder arteriellen Embolie innerhalb der 6 Monate vor Randomisierung • Herzinfarkt, unkontrollierte Angina, unkontrollierte Herzinsuffizienz oder unkontrollierte Arrhythmie, festgestellt durch ärztliches Prüfpersonal innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung. Personen mit einer bekannten Ejektionsfraktion von < 35 %, bestätigt durch ein lokales EKG oder MUGA innerhalb der sechs Monate vor Randomisierung, wurden ausgeschlossen. • Unkontrollierte systemische Pilz-, bakterielle oder virale Infektion (definiert durch anhaltende Zeichen/Symptome der Infektion ohne Besserung trotz adäquater antibiotischer, antiviraler und/oder anderer Behandlung), bekannte HIV-Infektion, bekannter Nachweis einer aktiven, infektiösen Hepatitis B und/oder bekannter Nachweis einer aktiven Hepatitis C. Lokale Untersuchung zur Bestätigung des HIV-, HBV- und HCV-Status sollte nicht länger als vier Wochen vom Datum der ICF-Unterschrift entfernt liegen. • Vorgeschichte einer schwerwiegenden allergischen oder anaphylaktischen Reaktion oder Hypersensitivität gegenüber rekombinanten Proteinen oder Hilfsstoffen der Prüfsubstanz
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Es wurden 290 Patientinnen und Patienten gescreent, davon wurden 229 Personen 2:1 auf die Interventions- und Kontrollgruppe stratifiziert randomisiert.</p> <p>Interventionsgruppe: n = 153 Luspatercept + BSC Kontrollgruppe: n = 76 Placebo + BSC</p> <p>Stratifizierungsfaktoren: Transfusionslast (≥ 6 EK-Einheiten / 8 Wochen vs. < 6 EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Risikoscore (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär)</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung 65 Studienzentren in 11 Ländern: Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Türkei, Großbritannien, USA</p> <p>Studiendauer Geplante Studiendauer: ca. 5 Jahre</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Visite erste(r) Patientin bzw. Patient: 9. Februar 2016 • Erste Visite letzte(r) Patientin bzw. Patient: keine Angabe • Letzte Visite letzte(r) Patientin bzw. Patient Woche 48: 2. Mai 2018 <p>Das Studienende ist definiert als der letzte Zeitpunkt, an dem entweder die letzte Studienperson die letzte Visite der Nachbehandlungsphase absolviert hat, oder das Datum, an dem die letzte Datenerhebung der letzten Studienperson für die primäre, sekundäre und/oder explorative Analyse erhoben wird.</p> <p>Datenschnitt: 8. Mai 2018 (primäre Analyse, Woche 24 und Woche 48) Datenschnitt: 7. Januar 2019 (Nachforderung EMA) Datenschnitt: 1. Juli 2019 (Nachforderung EMA)</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erythrozyten-Transfusionsfreiheit über mindestens acht zusammenhängende Wochen (im Studienzeitraum Woche 1 bis 24) <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erythrozyten-Transfusionsfreiheit über mindestens 12 zusammenhängende Wochen (im Studienzeitraum Woche 1 bis 24 und 1 bis 48) • Erythrozyten-Transfusionsfreiheit über mindestens acht zusammenhängende Wochen (im Studienzeitraum Woche 1 bis 48)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der transfundierten EK-Einheiten über 16 Wochen (im Studienzeitraum Woche 9 bis 24 und 33 bis 48) • Erreichen des mHI-E (modified hematologic improvement - erythroid) per IWG-Kriterien 2006 (im Studienzeitraum Woche 1 bis 24 und 1 bis 48) • Mittlere Hämoglobinerhöhung um mindestens 1,0 g/dl (im Studienzeitraum Woche 1 bis 24 und 1 bis 48) • Dauer der Erythrozyten-Transfusionsfreiheit (im Studienzeitraum Woche 1 bis 24 und 1 bis EOT (Behandlungsende)) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens (im Studienzeitraum Woche 1 bis 48 und Baseline bis EOT) • Hämatologische Erholung der Neutrophilen durch Erreichen der HI-N (hematologic improvement - neutrophils) per IWG-Kriterien 2006 (im Studienzeitraum Woche 1 bis 24 und 1 bis 48) • Hämatologische Erholung der Thrombozyten durch Erreichen der HI-P (hematologic improvement - platelets) per IWG-Kriterien 2006 (im Studienzeitraum Woche 1 bis 24 und 1 bis 48) • Mittlere Verringerung des Serum-Ferritin-Spiegels (im Studienzeitraum Woche 9 bis 24 und 33 bis 48) • Mittlere Verringerung des Verbrauchs an Eisenchelatoren (im Studienzeitraum Woche 9 bis 24 und 33 bis 48) • Zeit bis zum Erreichen einer Erythrozyten-Transfusionsfreiheit von mindestens acht Wochen (im Studienzeitraum Woche 1 bis 24 und 1 bis 48) • Progression zur akuten myeloischen Leukämie (AML) (vom Zeitpunkt der Randomisierung bis mindestens drei Jahre nach der letzten Dosis und im Studienzeitraum Woche 1 bis 48) • Gesamtüberleben (vom Zeitpunkt der Randomisierung bis mindestens drei Jahre nach der letzten Dosis und im Studienzeitraum Woche 1 bis 48) • Sicherheit als Unerwünschte Ereignisse (UE) vom Zeitpunkt des Screenings bis 42 Tage nach der letzten Dosis und im Studienzeitraum Woche 1 bis 48 • Populations-Pharmakokinetikmodell (vom Zeitpunkt der Randomisierung bis ein Jahr nach der ersten Dosis) • Verhältnis der Exposition zum Ansprechen (vom Zeitpunkt der Randomisierung bis ein Jahr nach der ersten Dosis) • Häufigkeit von gegen Luspatercept gerichteten Antikörpern und Auswirkungen auf Wirksamkeit und Sicherheit (vom Zeitpunkt der Randomisierung bis ein Jahr nach der ersten Dosis) <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biomarker der TGF-β-Superfamilie (z. B. GDF11) und andere explorative Marker (z. B. C-reaktives Protein (CRP)) (im Studienzeitraum Baseline bis EOT) • MDS-assoziierte molekulare Mutationen (z. B. SF3B1) (im Studienzeitraum Baseline bis EOT) • Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung, wie Hospitalisierung (im Studienzeitraum Baseline bis EOT) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des QOL-E (im Studienzeitraum Baseline bis EOT)
Subgruppenanalysen	<p>Im Protokoll wurden keine Subgruppenanalysen a priori geplant.</p> <p>Im SAP, erstellt am 31. Mai 2018, wurden folgende Subgruppenanalysen für den primären und die sekundären Hauptendpunkte geplant:</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Alter (≤ 64, 65 bis 74, ≥ 75 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnizität (weiß, andere) • WHO-Klassifikation der MDS • Zeit seit Diagnose (≤ 2, 2 bis ≤ 5, > 5 Jahre) • ECOG-Status (0, 1, 2) • Mittlere Anzahl EK-Transfusionen zu Baseline (< 4, ≥ 4 bis < 6, ≥ 6 Einheiten) • Transfusionslast (Anzahl EK-Transfusionen / 8 Wochen, < 4, ≥ 4 bis < 6, ≥ 6 Einheiten) • IPSS-R-Risikoscore (sehr niedrig, niedrig, intermediär) • Längste Dauer vorheriger ESA-Behandlung (< 6, 6 bis 12, > 12 bis 24, > 24 Monate) • Kreatinin-Clearance (> 40 bis 60 vs. ≥ 60 ml/min) • SF3B1-Mutation • Serum-EPO zu Baseline (< 100, 100 bis < 200, 200 bis 500, > 500 Einheiten/Liter) • Thrombozyten zu Baseline (< 100, 100 bis 400, > 400 (10^9/Liter)) <p>Weitere Subgruppenanalysen können nach Stratifizierungsfaktoren und Baselinecharakteristika als explorative Analysen erfolgen (siehe Kapitel 2.4 Statistische Methoden).</p>

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EK: Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module; EOT: End of treatment (Behandlungsende); EPO: Erythropoetin; ESA: Erythropoese-stimulierende Agenzien; G(M)-CFS: Granulozyten-(Makrophagen)-Kolonie stimulierender Faktor; Hb: Hämoglobin; MDS: Myelodysplastische Syndrome; IPSS-R: International Prognostic Scoring System - revised; QOL-E: psychometrischer Fragebogen zur Erhebung der QoL bei Personen mit MDS

Für den Datenschnitt zum 8. Mai 2018 wurde ein Studienbericht mit einer Reihe von Post-hoc-Auswertungen vorgelegt. Für die Datenschnitte zum 7. Januar 2019 und 1. Juli 2019, welche laut pU durch die EMA gefordert wurden, liegen jeweils Dokumente mit einer Vielzahl an primären Ergebnisoutputs, jedoch keine strukturierte Aufarbeitung in Form eines Berichts vor. Aus den Ergebnisoutputs konnten keine Informationen zu Studienverlauf, Patientenfluss, Exposition gegenüber der Studienmedikation, Begleitmedikation oder Folgetherapien identifiziert werden. Mit Modul 4 des Herstellerdossiers wurden diese Angaben ebenfalls nicht vorgelegt, sodass aufgrund der Unsicherheiten durch die o. g. fehlenden Informationen für die Nutzenbewertung nicht auf die Datenschnitte vom 7. Januar 2019 und 1. Juli 2019 zurückgegriffen wurde.

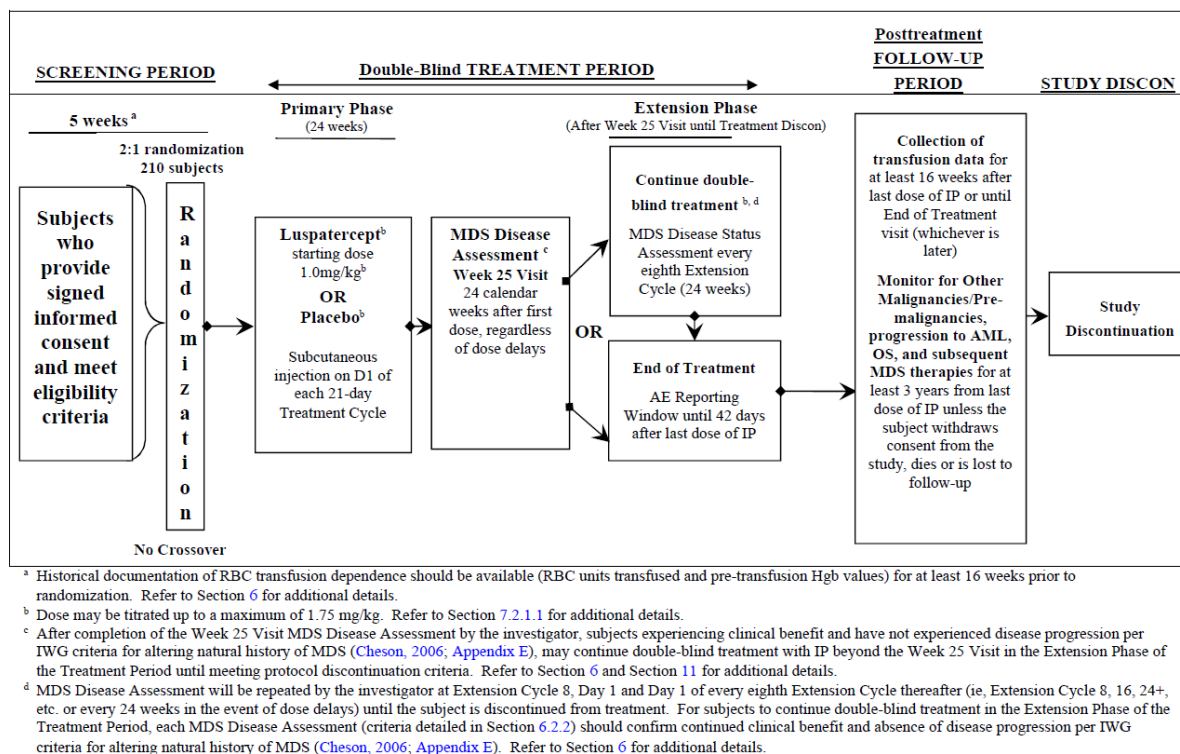


Abbildung 1: Design der Studie MEDALIST [10]

Das Originalprotokoll der Studie MEDALIST wurde am 25. September 2015 finalisiert. Bis zum Datenschnitt am 8. Mai 2018 erfolgten 2 Amendments des Protokolls sowie 3 weitere länderspezifische Amendments. Die wesentlichen und für die Nutzenbewertung möglicherweise relevanten Änderungen werden in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 3: Übersicht der Protokollamendments der Studie MEDALIST, Datenschnitt 8. Mai 2018

Amendment	Anzahl eingeschlossener Personen	Relevante Änderungen
Amendment 0.1 länderspezifisch für Deutschland (31.03.2016)	Keine Angabe	Keine
Amendment 1 (21.09.2016)	Keine Angabe	Hinzufügung eines Leitfadens zur Erhebung der Transfusionsdaten
		Aufnahme von Kriterien zur Dosismodifikation und zum Therapieabbruch hinsichtlich einer Leukozytenerhöhung und Krankheitsprogression gemäß IWG-MDS-Kriterien
		Verlängerung der Erhebung von Transfusionsdaten nach Abbruch der Studienmedikation auf 16 Wochen nach letzter Dosis oder EOT-Visite (je nachdem, was später auftritt)
		Aufnahme des oberen Hämoglobin-Grenzwerts von 10,0 g/dl vor Transfusion als Einschlusskriterium

Amendment	Anzahl eingeschlossener Personen	Relevante Änderungen
Amendment 1.1 länderspezifisch; Frankreich (21.09.2016)	Keine Angabe	Keine
Amendment 2 und 2.1 länderspezifisch; Frankreich (19.04.2017)	Keine Angabe	Überarbeitung der Kriterien zu Dosismodifikation und Abbruch der Studienmedikation gemäß Forderung des Steuerungsgremiums, um „Progression in eine AML oder MDS mit hohem / sehr hohem Risiko nach IPSS-R“ auszuschließen und das Kriterium bezüglich potentieller Fälle von Leukozytose zu konkretisieren
		Überarbeitung zur Konkretisierung der Zeitvorgabe der Woche-25-Prozedur und der Bewertung der MDS

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; EOT: End of Treatment (Behandlungsende); IPSS-R: International Prognostic Scoring System - revised; MDS: Myelodysplastische Syndrome

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie MEDALIST

Intervention	Kontrolle
Luspatercept <ul style="list-style-type: none"> • Startdosis: 1,0 mg/kg alle 3 Wochen verabreicht am 1. Tag des 21-tägigen Behandlungszyklus • Injektion subkutan • Maximalvolumen pro Injektion sollte 1,2 ml nicht übersteigen • Maximaldosis sollte nicht höher als 168 mg sein, was 3,36 ml Injektionsvolumen entspricht. 	Placebo <ul style="list-style-type: none"> • Volumenäquivalent Placebo zur Luspatercept-Gruppe verabreicht alle 3 Wochen am 1. Tag des 21-tägigen Behandlungszyklus • Injektion subkutan • Placebo = sterile Kochsalzlösung (0,9 % NaCl), die vom Studienzentrum zur Verfügung gestellt wird
Dosiserhöhung (siehe Abbildung 2) ab dem 1. Tag des 3. Behandlungszyklus unter Berücksichtigung definierter Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Testperson erhielt mind. 1 EK-Transfusion (Hb \leq 9,0 g/dl) während der 2 zurückliegenden Behandlungszyklen • In den beiden zurückliegenden Behandlungszyklen wurde die gleiche Dosis verwendet. • Testperson erhielt keine verzögerte Injektion der Prüfmedikation und erfüllt in den beiden zurückliegenden Behandlungszyklen die Kriterien zur Dosisverringerng. auf 1,33 mg/kg Körpergewicht bzw. maximal 1,75 mg/kg Körpergewicht; die Maximaldosis von 168 mg sollte nicht überschritten werden.	
Dosisverringerng (siehe Abbildung 2) Dosisverringerng und Dosisverzögerung als auch Abbruch können bei erhöhtem Hämoglobin oder UE erfolgen. Folgende am Tag der Injektion auftretende Ereignisse führen zur Dosisverringerng, -verzögerung oder Abbruch: <ul style="list-style-type: none"> • UE \geq Grad 3 assoziiert mit Studienmedikation: Dosisverzögerung bis Rückbildung \leq Grad 1 oder Baseline und nachfolgend Reduktion der Dosis um 25 % • \geq 2 Dosisreduktionen und damit verbundene UE: Abbruch der Behandlung • Unterschied von Hb \geq 2,0 g/dl zur Messung vor letzter Dosis des vergangenen Behandlungszyklus: Dosisreduktion um 25 %, wenn Hb nicht durch EK-Transfusionen beeinflusst ist • Hb \geq 11,5 g/dl: Dosisverzögerung bis Hb \leq 11,0 g/dl 	

Intervention			Kontrolle		
<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ Erhöhung der Leukozyten im Vergleich zu Leukozytenzahl vor letzter Dosis in vergangener Behandlungszyklus und über Normalwert ohne Vorliegen einer Ursache (z. B. Infektion, Kortikosteroidanwendung): Dosisverzögerung; Behandlungsabbruch bei Vorliegen einer Krankheitsprogression der zugrunde liegenden Erkrankung MDS oder wenn Leukozytenzahl länger als 2 Wochen erhöht • $\geq 1\%$ Blasten im peripheren Blut: Dosisunterbrechung und Zeitbestimmung der Blastenzahl im Zentrallabor: wenn Bestätigung des Eingangsbefunds: Therapieabbruch; wenn $< 1\%$ Blasten, dann Wiederaufnahme der Therapie zum nächsten geplanten Termin 					
3rd Dose Reduction (~25% reduction)	2nd Dose Reduction (~25% reduction)	1st Dose Reduction (~25% reduction)	Starting Dose Level	1st Dose Titration Increase	2nd Dose Titration Increase
0.45 mg/kg	0.6 mg/kg	0.8 mg/kg	1.0 mg/kg	1.33 mg/kg	1.75 mg/kg
<p><i>Abbildung 2: Startdosis und Dosisanpassungen von Luspatercept in der Studie MEDALIST [10]</i></p>					
<p>Best supportive Care (BSC)</p> <p>In beiden Behandlungsarmen war eine supportive Behandlung in Kombination mit Luspatercept oder Placebo vorgesehen, sofern dies durch das Studienpersonal als klinisch notwendig erachtet wurde. Die Behandlung mit BSC bestand u. a. aus Antimykotika, Antibiotika, Virostatika und begleitenden Ernährungsmaßnahmen, sofern angezeigt. BSC umfasste zudem insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelatherapie.</p>					
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • BSC schließt explizit folgende Behandlungen aus: Krebsresektion, Immuntherapie, Therapie mit Biologika, Radiotherapie, systemische Chemotherapie mit dem Ziel der Eradikation oder Verlangsamung der Krankheitsprogression • Zytotoxische, chemotherapeutische, zielgerichtete Therapien oder Prüfpräparate • Azacitidin, Decitabin oder andere hypomethylierende Agenzien • Lenalidomid, Thalidomid und andere immunmodulierende Arzneimittel (IMiDe) • Erythropoietin-stimulierende Agenzien (ESA) und andere hämatopoetische Wachstumsfaktoren (d. h. Interleukin-3) • Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (d. h. G-CSF, GM-CSF), außer bei neutropenischem Fieber oder wie klinisch indiziert durch die Fachinformation • Hydroxyurea • Androgene, außer zur Therapie von Hypogonadismus • Orale Retinoide (topische Applikation ist erlaubt) • Arsentrioxid • Interferon 					
<p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (d. h. G-CSF, GM-CSF) sind nur bei neutropenischem Fieber und sofern durch die Fachinformation indiziert erlaubt. • Kortikosteroide zur Therapie anderer Beschwerden als MDS, sofern die Testperson auf einer stabilen oder sinkenden Dosis für mind. 1 Woche vor Randomisierung eingestellt ist. • Vakzination mit abgeschwächten Impfstoffen (z. B. Influenzavakzinen) ist erlaubt, sofern klinisch indiziert. 					
<p><u>Eisenchelatherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten, die eine Eisenchelatherapie zum Zeitpunkt der Randomisierung benötigen, sollten auf einer stabilen oder sinkenden Dosis seit mind. 8 Wochen eingestellt sein. Eine 					

Intervention	Kontrolle
Begleittherapie mit Eisenchelat ist während der Behandlungsphase der Studie nach Ermessen des Studienpersonals erlaubt und sollte entsprechend der Fachinformation eingesetzt werden.	
<u>EK-Transfusion</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Begleittherapie gegen Anämie mit Bluttransfusionen ist nach Ermessen des Studienpersonals erlaubt, bei: <ul style="list-style-type: none"> ○ niedrigen Hämoglobinwerten ○ Symptomen assoziiert mit Anämie (z. B. behandlungsbedürftiger, hämodynamischer oder pulmonaler Beeinträchtigung) ○ Komorbidität. • Vor jeder EK-Transfusion muss der Hämoglobinwert vorab bestimmt werden. • Jede Testperson hat einen individuellen Hämoglobinschwellenwert, ab dem eine EK-Transfusion erforderlich ist. • Der Hämoglobinwert vor Transfusion zu Baseline entspricht dem mittleren Wert aller dokumentierten Hämoglobinwerte vor Transfusion im Zeitraum von 16 Wochen vor erster Dosis Studienmedikation an Tag 1. • Wenn während der Behandlung der Prä-Infusionswert von Hämoglobin sich um mind. 1 g/dl erhöht, dann sollte die Infusion um mind. 7 Tage verzögert werden und/oder die Anzahl der Transfusionseinheiten um 1 oder mehr vermindert werden. • Patientinnen und Patienten können nach Ermessen des Studienpersonals bei Vorliegen von Anämie-assoziierten Symptomen oder anderen Voraussetzungen (z. B. Infektionen) Transfusionen erhalten. 	

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; EK: Erythrozytenkonzentrat; Hb: Hämoglobin; MDS: Myelodysplastische Syndrome

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Da für die Datenschnitte zum 7. Januar 2019 und 1. Juli 2019 keine ausreichenden Beschreibungen u. a. zu Studienverlauf, Patientenfluss oder Exposition der Studienmedikation vorgelegt wurden, basiert die Nutzenbewertung auf Auswertungen zum Datenschnitt 8. Mai 2018 bzw. zur Studienwoche 24 (primäre Behandlungsphase). Im Folgenden wird daher nur auf Auswertungen der Endpunkte eingegangen, die sich auf den Studienzeitraum Woche 1 bis 24 bzw. zum Datenschnitt 8. Mai 2018 beziehen. Eine Ausnahme stellt der Endpunkt Mortalität dar, da der pU sich im Modul 4 des Herstellerdossiers ausschließlich auf Auswertungen zum Datenschnitt 01.07.2019 bezieht.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung in der Studie MEDALIST

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Transfusionsfreiheit ¹⁾	Morbidität	Ja	Ergänzend
Reduktion der Transfusionslast ²⁾		Ja	Nein
Reduktion der Eisenüberladung ³⁾		Ja	Nein
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		Ja	Ja

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Hospitalisierungen		Ja	Ja
Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Ja	Ja
Krankheitsspezifische Lebensqualität (QOL-E)		Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Transfusionsfreiheit definiert als Zeitraum ohne EK-Transfusionen über eine Dauer von mindestens 24 Wochen (siehe 2.3.2.).

²⁾ Reduktion der Transfusionslast definiert als Erreichen der HI-E-(hematologic improvement - erythrocytes)-Kriterien gemäß Cheson et al. 2006 [11]. Dies umfasste die Reduktion um vier EK-Einheiten pro 8 Wochen oder die Erhöhung des Hb-Werts um $\geq 1,5$ g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsfreiheit über mindestens acht Wochen. Das Erreichen der Kriterien muss über einen Zeitraum von mindestens 56 zusammenhängenden Tagen während der Behandlungsphase angedauert haben (siehe 2.3.2.).

³⁾ Reduktion der Eisenüberladung ist definiert als die Veränderung der Einnahme von Eisenchelatoren und die Veränderung des Ferritinspiegels im Serum im Vergleich zu Baseline (siehe 2.3.2.).

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module; MDS: Myelodysplastische Syndrome; pU: Pharmazeutischer Unternehmer; QOL-E: psychometrischer Fragebogen zur Erhebung der QoL bei Personen mit MDS

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Gesamtüberleben wurde in der Studie MEDALIST definiert als die Zeit zwischen Randomisierung bis zum Tod oder bis Zensierung. Patientinnen und Patienten, die versterben, werden unabhängig von der Todesursache als Ereignis gewertet. Leben Studienteilnehmende zum Zeitpunkt der statistischen Analyse, so werden diese zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Die Erhebung des Vitalstatus während der Therapiephase erfolgt über Visiten.

Patientinnen und Patienten, die die Studienbehandlung abbrechen, werden bzgl. des Vitalstatus für mindestens 3 Jahre nach der letzten Dosis Studienmedikation nachbeobachtet. Die Erhebung erfolgt telefonisch sowie über Einsicht der Patientenakte (einschließlich öffentlich zugänglicher Daten, sofern örtliche Vorschriften dies ermöglichen).

- Erhebungszeitpunkte Gesamtüberleben:
 - Behandlungsphase: jede Studiervisite
 - Nachbeobachtungsphase: Nach Abbruch der Therapie erfolgte die Erhebung nach 42 Tagen, 12 Wochen und dann jeweils alle 3 Monate über einen Zeitraum von 3 Jahren nach letzter Dosis oder bis Rückzug der Einverständniserklärung oder Lost to Follow-up.
- Auswertung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Der pU legt im Modul 4 des Herstellerdossiers für den Endpunkt Auswertungen zum Datenschnitt 01.07.2019 vor.

Bewertung

Die Operationalisierung ist mit geringen Einschränkungen nachvollziehbar. Es ist unklar, ob der Vitalstatus während der Behandlungsphase noch über zusätzliche Maßnahmen neben den Studienvisiten erhoben wurde.

Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Die Erhebung des Endpunkts wird für den Datenschnitt 8. Mai 2018 als valide bewertet. Die Validität der statistischen Auswertungen zum Datenschnitt 1. Juli 2019 kann nicht abschließend beurteilt werden. Es fehlen für diesen Datenschnitt die Informationen zu Studien- und Patientenverlauf, Begleitmedikation, Folgetherapien als auch Zensierungen und Zensierungsgründe für Gesamtüberleben. Es wird deshalb auf den Datenschnitt zurückgegriffen, für den die längste Nachbeobachtungszeit bei möglichst vollständigen Informationen zum Studien- und Patientenverlauf verfügbar ist. Hierbei handelt es sich um den Datenschnitt 8. Mai 2018.

2.3.2 Morbidität

Transfusionsfreiheit

Der Endpunkt Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz ergänzend dargestellt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Transfusionsfreiheit ist definiert als Zeitraum ohne EK-Transfusionen über eine bestimmte Dauer von aufeinanderfolgenden Tagen. Der pU operationalisierte den Endpunkt a priori als Transfusionsfreiheit ≥ 8 Wochen (56 aufeinanderfolgende Tage) und ≥ 12 Wochen (84 aufeinanderfolgende Tage). Im Modul 4 des Herstellerdossiers werden zusätzliche Operationalisierungen als Transfusionsfreiheit ≥ 16 Wochen und Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen vorgelegt.

Die Gabe von EK-Transfusionen wurde vor jeder Verabreichung der Studienintervention mithilfe eines Patiententagebuchs oder anderen Methoden/Verfahren, die an den lokalen Studienzentren verfügbar waren, erfasst. Die Erhebung der EK-Transfusionen erfolgte kontinuierlich durch Dokumentation folgender Informationen: Art der Transfusion, Zahl der Transfusionseinheiten, Grund der Transfusion, Datum der Transfusion, Hb-Wert vor EK-Transfusion. Der Erhalt der EK-Transfusionen sollte durch das verantwortliche medizinische Personal bestätigt werden.

Die Kriterien, wann EK-Transfusionen im Rahmen der BSC-Therapie zur Vermeidung der Anämie verabreicht werden, sind größtenteils nachvollziehbar dargelegt. Die Festlegung und die Höhe der individuellen Hb-Schwellenwerte sind jedoch nicht beschrieben.

Patientinnen und Patienten wurden hinsichtlich des Erreichens der Transfusionsfreiheit in Responder und Non-Responder eingeteilt. Studienteilnehmende, die das Zielkriterium der Transfusionsfreiheit nicht erfüllten, wurden als Non-Responder gewertet.

- Erhebungszeitpunkte EK-Transfusionen:

- 16 Wochen vor Randomisierung
- Kontinuierliche Erhebung während:
 - Screeningphase
 - primärer Behandlungsphase
 - Extension der Behandlungsphase
 - Langzeitnachbeobachtung

Erhebungsende: 16 Wochen nach letzter Behandlung oder Visite zu EOT (je nachdem, was später eintritt)

- Auswertung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für die primäre Behandlungsphase (bis Studienwoche 24) zum Datenschnitt 8. Mai 2018. Der pU bietet im Modul 4 eine Reihe von Auswertungen an:

- Anteil Patientinnen und Patienten mit Transfusionsfreiheit von mind. 8, 12, 16 bzw. 24 Monaten innerhalb der Studienwochen 1 bis 24
- Mittlere Änderung des Hb-Werts im Vergleich zu Baseline innerhalb der Studienwochen 1 bis 24 (primäre Behandlungsphase).

Für das Modul 4 des Herstellerdossiers wurden post hoc für die primäre Behandlungsphase für Transfusionsfreiheit ≥ 16 und ≥ 24 Wochen stratifizierte OR inkl. 95%-Konfidenzintervalle unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren berechnet. Zudem wurden für alle Zeitspannen der Transfusionsfreiheit post hoc RR inkl. 95%-Konfidenzintervalle ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren berechnet.

Bewertung

Die Erhebung der EK-Transfusionen während der Studienphase der Studie MEDALIST ist nachvollziehbar dargestellt. Die Grenzwerte zur Definition der Transfusionsfreiheit von 8, 12, 16 und 24 Wochen werden vom pU nicht begründet.

Patientenrelevanz:

Eine langfristige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin kann patientenrelevant sein, da dadurch das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel der Vermeidung der Anämie erreicht werden kann. Ab welcher Dauer der Transfusionsfreiheit bei Einhaltung eines definierten Hb-Werts eine Anämie verhindert werden kann, ist jedoch unklar. Informationen zu Anämie-assoziiertes Symptomatik und inwiefern diese während der Transfusionsfreiheit Veränderungen zeigten, wurden nicht vorgelegt.

Eine langfristige Vermeidung von Transfusionen kann darüber hinaus patientenrelevant sein, da dadurch einer möglichen Eisenüberladung durch EK-Transfusionen vorgebeugt werden kann. Regelmäßige und lebenslange Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer dauerhaften Chelattherapie zur Eisenelimination und die damit einhergehende zunehmende Eisenüberladung der Organe ist mit verschiedenen Komplikationen verbunden. Zu nennen sind u. a. Beeinträchtigungen des Pankreas und daraus resultierender Diabetes mellitus, der Leber bis

hin zur Leberzirrhose und des Herzens in Form von Insuffizienz und Kardiomyopathie [14]. EK-Transfusionen und daraus folgende Komplikationen können somit wesentlich zur Morbidität und Mortalität der Patientinnen und Patienten beitragen.

Der pU legt keine Begründung für die Auswahl und Patientenrelevanz der dargestellten Zeiträume von mindestens 8, 12, 16 und 24 Wochen der Transfusionsfreiheit vor.

Eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen bedeutet, dass während der gesamten primären Therapiephase keine EK-Transfusionen verabreicht wurden. Die Dauer der Transfusionsfreiheit könnte auch über 24 Wochen hinaus andauert haben. Im Gegensatz dazu wurden bei der Transfusionsfreiheit von 8, 12 und 16 Wochen EK-Transfusionen während der primären Behandlungsphase verabreicht bzw. brachen Patientinnen und Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation vorzeitig ab. Bei diesen Zeiträumen ist deshalb nicht von einer langfristigen Transfusionsfreiheit auszugehen, weshalb eine Transfusionsfreiheit von 8, 12 und 16 Wochen als nicht patientenrelevant erachtet wird. In Bezug auf die Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen ist unklar, ob hierbei bereits von einer langfristigen Vermeidung der Anämie im vorliegenden Anwendungsgebiet ausgegangen werden kann. Die Patientenrelevanz der Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen wird deshalb als unklar bewertet.

Verbesserungen des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität durch Vermeidung von Transfusionen sollten sich jedoch u. a. auch in der gesundheitsbezogenen und/oder krankheitsspezifischen Lebensqualität zeigen.

Die Veränderung der Hb-Konzentrationen stellt allein auf Laborparameter ab, die im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht patientenrelevant sind.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Die Auswertungen zur Transfusionsfreiheit als Anteil Patientinnen und Patienten, die über unterschiedliche Zeitspannen keine EK-Transfusionen erhielten, sind valide, um Aussagen zur Dauer der Transfusionsfreiheit zu treffen. Die mittlere Änderung der Hb-Konzentration ist nicht valide, um den Endpunkt Transfusionsfreiheit abzubilden, und wurde vom pU als zusätzliche Analyse zum Endpunkt Transfusionsfreiheit dargestellt. Da es sich um einen Laborparameter handelt und keine Evidenz für Hb als Surrogatendpunkt vorgelegt wurde, wird die Veränderung des Hb-Werts nicht in der Nutzenbewertung herangezogen.

Post hoc durchgeführte unstratifizierte Analysen, wie in diesem Fall die Berechnung der RR, werden im vorliegenden Fall einer stratifizierten randomisierten Studie mit a priori geplanten stratifizierten Auswertungen als nicht adäquate Auswertungen angesehen. Aus diesem Grund wird auf die Darstellung des post hoc berechneten RR inkl. 95%-Konfidenzintervall verzichtet.

Reduktion der Transfusionslast

Der Endpunkt „Reduktion der Transfusionslast“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Die Reduktion der Transfusionslast ist definiert als Erreichen der HI-E-(hematologic improvement erythrocytes)-Kriterien gemäß Cheson et al. 2006 [12]. Das Erreichen der Kriterien muss über einen Zeitraum von mindestens 56 zusammenhängenden Tagen während der Behandlungsphase angedauert haben.

Der pU wendete die HI-E-Kriterien wie folgt an:

- für Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 EK pro 8 Wochen vor Behandlungsbeginn: Reduktion der Transfusionslast um mindestens 4 EK-Einheiten pro 8 Wochen im Vergleich zu dem 8-Wochen-Zeitraum vor Behandlungsbeginn
- für Patientinnen und Patienten mit einer Transfusionslast von weniger als 4 EK pro 8 Wochen vor Behandlungsbeginn: Erhöhung des mittleren Hb-Werts um $\geq 1,5$ g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsfreiheit über mindestens 8 Wochen im Vergleich zu dem 8-Wochen-Zeitraum vor Behandlungsbeginn.

- Erhebungszeitpunkte EK-Transfusionen:

- 16 Wochen vor Randomisierung

Kontinuierliche Erhebung während:

- Screeningphase
- primärer Behandlungsphase
- Extension der Behandlungsphase
- Langzeitnachbeobachtung

Erhebungsende: 16 Wochen nach letzter Behandlung oder Visite zu EOT (je nachdem, was später eintritt)

- Erhebungszeitpunkte Hb:

Screeningphase

Primäre Behandlungsphase

- Zyklus 1: Tag 1, 8 und 15 des 21-tägigen Behandlungszyklus
- Zyklus 2 bis 8: Tag 1 des 21-tägigen Behandlungszyklus
- Zyklus 5: zusätzliche Messung an Tag 8

Extension der Behandlungsphase

- Tag 1 der jeweiligen Behandlungszyklen
- Visite zu Behandlungsende

Langzeitnachbeobachtung

- Keine Bestimmung des Hb

- Auswertung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für die primäre Behandlungsphase (bis Studienwoche 24) zum Datenschnitt 8. Mai 2018. Der pU bietet im Modul 4 eine Reihe von Auswertungen an:

- Anteil Patientinnen und Patienten mit Erreichen der HI-E innerhalb der Studienwochen 1 bis 24

- Mittlere Änderung der Transfusionslast zu Studienwoche 24 im Vergleich zu Baseline (Anzahl EK-Einheiten pro 16 Wochen)
- Mittlere Änderung der Transfusionshäufigkeit zu Studienwoche 24 im Vergleich zu Baseline (Anzahl Transfusionszeitpunkte pro 16 Wochen)

Für das Modul 4 des Herstellerdossiers wurden post hoc für den Endpunkt Reduktion der Transfusionslast stratifizierte OR unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren und RR ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren berechnet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar dargelegt.

Patientenrelevanz:

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist insbesondere patientenrelevant, ob es zu einer Regulation der Hämatopoese und zur Veränderung der Symptomatik der MDS-bedingten Anämie (z. B. körperliche Schwäche) der Patientinnen und Patienten kommt. Allein die Reduktion der EK-Transfusionen und der Transfusionszeitpunkte wird nicht per se als patientenrelevant angesehen. Die Erhöhung des Hb-Werts um 1,5 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsfreiheit von mind. 8 Wochen wird ebenfalls nicht per se als patientenrelevant erachtet. Die Vorteile des zu bewertenden Arzneimittels, die sich gegenüber einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung aus einer geringeren Anzahl oder Vermeidung von Transfusionen ergeben, sollten sich auch bei weiteren Endpunkten in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität widerspiegeln.

Validität:

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts „Reduktion der Transfusionslast“ nicht beurteilt.

Reduktion der Eisenüberladung

Der Endpunkt „Reduktion der Eisenüberladung“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Die Reduktion der Eisenüberladung ist definiert als die Veränderung der Einnahme von Eisenchelatoren und die Veränderung des Ferritinspiegels im Serum im Vergleich zu Baseline. Im Modul 4 spezifiziert der pU, dass der jeweilige Wert zu Baseline der mittleren Einnahme der Eisenchelatoren bzw. des mittleren Ferritinspiegels im Serum in den 16 Wochen vor Behandlungsbeginn entspricht. Weiterhin wird im Modul 4 des Herstellerdossiers spezifiziert, dass die mittlere Veränderung sich auf das beste 16-Wochen-Intervall im Studienverlauf von Woche 9–24 bzw. 33–48 bezieht.

- Erhebungszeitpunkte Serum-Ferritin:
 - 16 Wochen vor erster Dosis Studienmedikation
 - Screeningphase (bis 35 Tage vor Behandlungsbeginn)
 - an Tag 1 der Behandlungszyklen 1 bis 8

- Visite Woche 25
- Tag 1 der Zyklen 4, 8 und 12 der Extensionsphase der Behandlungsphase
- Behandlungsende
- Erhebungszeitpunkte Einnahme von Eisenchelatoren:
Kontinuierliche Erhebung und Dokumentation in Fallberichtsbogen
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für den Datenschnitt zum 8. Mai 2018 (Studienwoche 24). Der pU legt im Modul 4 separate Auswertungen für die mittlere Änderung des Serum-Ferritinspiegels und der täglichen Dosis Eisenchelator zwischen Woche 1 bis 24 im Vergleich zu Baseline vor.

Bewertung

Die Beschreibung der Operationalisierung der Erhebung und Definition des Endpunkts ist unzureichend. Die Operationalisierung des „besten 16-Wochen-Intervalls“ innerhalb der 15 Studienwochen 9–24 ist nicht klar. Zudem geht aus den Beschreibungen nicht hervor, in welcher Häufigkeit und von wem die tägliche Eisenchelatoreinnahme dokumentiert wurde.

Patientenrelevanz:

Laborparameter, wie Serum-Ferritin, sind nicht per se patientenrelevant. Belege, dass es sich bei Serum-Ferritin um einen Surrogatendpunkt handelt, legt der pU nicht vor. Die Veränderung der Häufigkeit einer Medikamenteneinnahme, wie Eisenchelate, ist nicht patientenrelevant. Die damit einhergehende mögliche Veränderung des Auftretens von unerwünschten Ereignissen wird in der Endpunktkategorie Sicherheit der Studie MEDALIST erfasst.

Validität:

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts „Reduktion der Eisenüberladung“ nicht beurteilt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Der Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die 3 Symptomskalen und die Einzel-Symptom-Items des EORTC QLQ-C30 werden für die Kategorie Morbidität herangezogen.

Operationalisierung:

Beschreibung

Der QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire C30) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebserkrankten. In der Studie MEDALIST wurde der EORTC QLQ-C30 in der Version 3.0 eingesetzt. Das Instrument gliedert sich in

- 5 Funktionsskalen:
 - physische Funktion (5 Items)
 - Rollenfunktion (2 Items)

- emotionale Funktion (4 Items)
- kognitive Funktion (2 Items)
- soziale Funktion (2 Items)
- 3 Symptomskalen:
 - Fatigue (3 Items)
 - Schmerz (2 Items)
 - Übelkeit und Erbrechen (2 Items) und
- 1 globale Skala zum allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität.

Zusätzlich umfasst der Fragebogen einzelne Items zu Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö) und zu finanziellen Beeinträchtigungen.

Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet. Der Erinnerungszeitraum ist die vergangene Woche. Gemäß Manual werden der Gesamtscore und die Scores für Funktions-, Symptom- und die anderen Einzelskalen auf eine Skala von 0–100 Punkten transformiert.

Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala bedeuten bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten schwerere Symptomatik.

Das Instrument wurde jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation bei den entsprechenden Visiten eingesetzt [2]. Ein Fragebogen galt dann als ausgefüllt, wenn mindestens die Hälfte der Items beantwortet war.

Als klinisch relevante Veränderung wurde eine MID von 10 Punkten herangezogen, die eine intraindividuelle Veränderung abbildet.

- Erhebungszeitpunkte:
 - Screeningphase (bis 35 Tage vor Behandlungsbeginn)
 - primäre Behandlungsphase: Tag 1 der Zyklen 1, 3, 5, 7
 - Visite zu Woche 25, Tag 1 jedes zweiten Behandlungszyklus
 - Behandlungsende
- Auswertung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis der HRQoL-Population für die primäre Behandlungsphase (bis Studienwoche 24) zum Datenschnitt 8. Mai 2018. Der pU legt im Modul 4 mehrere Auswertungen vor:

 - Responderanalysen: Anteil Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik, Studienwoche 1 bis 24
 - Mittlere Veränderung der Symptomatik im Studienverlauf (MMRM-Analyse), Woche 1 bis 24

Der pU plante a priori im Rahmen der Responderanalysen die Berechnung von CMH-stratifizierten OR unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren. Für das Modul 4 des Herstellerdossiers wurden post hoc für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) RR ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren berechnet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.

Patientenrelevanz:

Der Endpunkt Symptomatik erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevant erachtet. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptome bei Krebspatientinnen und -patienten.

Angaben zu klinisch relevanten intraindividuellen Veränderungen des EORTC QLQ-C30 variieren für die Skala allgemeiner Gesundheitszustand zwischen 8 Punkten für Verbesserung und 12 Punkten für Verschlechterung bei Personen mit Multiplem Myelom [15]. Bei Patientinnen und Patienten mit Mamma- oder Lungenkarzinom werden intraindividuelle Veränderungen auf den Skalen allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, körperliche Funktion, emotionale Funktion sowie soziale Funktion im Bereich von 5–10 Punkten als klinisch relevant bezeichnet [17]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass eine intraindividuelle Veränderung der Skala allgemeiner Gesundheitszustand um 10 Punkte eine klinisch relevante Veränderung bedeutet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird dieser Schwellenwert auch für andere Skalen des Instruments herangezogen. Es gilt zu beachten, dass die Übertragbarkeit von Relevanzschwellen auf andere Skalen eines Instruments generell nicht angenommen werden kann.

Sofern geeignete Responseschwellen im Sinne einer validierten MID vorliegen, sind adäquate Responderanalysen anderen statistischen Auswertungsstrategien zu bevorzugen. Aus diesem Grund werden in der Nutzenbewertung Responderanalysen herangezogen und die Ergebnisse der longitudinalen Analysen mittels MMRM nicht berücksichtigt. Einschränkend ist jedoch anzumerken, dass der pU lediglich Untersuchungen zu Verbesserungen, aber nicht zur Verschlechterung der Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 vorlegt. Post hoc durchgeführte unstratifizierte Analysen, wie in diesem Fall die Berechnung der RR, werden im vorliegenden Fall einer stratifizierten randomisierten Studie mit a priori geplanten stratifizierten Auswertungen als nicht adäquate Auswertungen angesehen. Aus diesem Grund wird auf die Darstellung des post hoc berechneten RR inkl. 95%-Konfidenzintervall verzichtet.

Hospitalisierung

Der Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache wird in der Nutzenbewertung dargestellt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Der Endpunkt Hospitalisierung ist definiert als der Anteil Patientinnen und Patienten, die ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Datenauswertung aufgrund jeglicher Ursache (Gesamthospitalisierung) bzw. wegen UE und/oder Transfusionen hospitalisiert wurden.

Die Erhebung der Hospitalisierungen erfolgte über Fallberichtsbögen, in denen der Grund (z. B. Progression der Erkrankung, MDS-assoziierte Erkrankung, UE) und die Dauer der Hospitalisierung (Anzahl Tage) als auch die Krankenhausstation (allgemeine Station vs. Intensivstation) dokumentiert wurden. Die Dauer der Hospitalisierung berechnete sich folgendermaßen: Dauer = (Enddatum - Startdatum) + 1 Tag.

Im Modul 4 des Herstellerdossiers erfolgt die Einteilung der Hospitalisierungsgründe in folgende Kategorien:

- UE
 - elektive Behandlung einer vorbestehenden Erkrankung
 - nicht Protokoll-bedingte Untersuchung
 - Behandlung, die vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung geplant war
 - Protokoll-bedingte Behandlung
 - soziale, technische oder praktische Gründe in Abwesenheit eines UE und
 - Transfusion.
-
- Erhebungszeitpunkte:
Die Erhebung der Informationen zur Hospitalisierung erfolgte kontinuierlich ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 42 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation.
 - Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für die primäre Behandlungsphase (bis Studienwoche 24) zum Datenschnitt 8. Mai 2018.

Der pU legt folgende Analysen vor:

- Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung (Woche 1 bis 24)
- Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung aufgrund von UE und/oder Transfusionen (Woche 1 bis 24)

Im SAP waren lediglich deskriptive Analysen für den Endpunkt Hospitalisierung geplant. Für das Modul 4 des Herstellerdossiers wurden post hoc stratifizierte OR unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren und RR ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren berechnet.

Bewertung

Eine Definition, nach welchen Kriterien ein Krankenhausaufenthalt als Hospitalisierung galt, legt der pU nicht vor. Es ist unklar, ob dies stets eine stationäre Aufnahme mit einer Übernachtung beinhalten musste oder ob auch ambulante und teilstationäre Aufenthalte als Hospitalisierung gewertet wurden. Die Erhebungssitems zu Hospitalisierung, Anzahl Krankenhaustage und Grund der Hospitalisierung sind nachvollziehbar. Jedoch ist nicht bei allen erfassten Hospitalisierungsgründen davon auszugehen, dass sie mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen. In der Gesamtschau ist die Operationalisierung nur eingeschränkt nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Da es sich um eine multizentrische Studie handelt, bleibt unklar, ob regionale Unterschiede bestehen, die zu einer Verzerrung der Anzahl an Hospitalisierungen führen können. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist unsicher. Der pU beschreibt im Modul 4 eine gute Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, legt aber dafür keine Begründung dar. Die externe Validität des Endpunktes kann somit nicht abschließend beurteilt werden. Auch die interne Validität kann durch regionale Unterschiede eingeschränkt sein, da eine stratifizierte Randomisierung auf Ebene der Studienzentren oder Länder in der Studie MEDALIST nicht vorgesehen war. Eine Ungleichverteilung der Testpersonen über Länder mit verschiedenen Kriterien der Notwendigkeit einer Hospitalisierung kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Für die Hospitalisierung aufgrund eines UE erfolgte eine Doppelerfassung der Ereignisse im Endpunkt Hospitalisierung und im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse.

Unstratifizierte Analysen, wie in diesem Fall die Berechnung der RR, werden in einer stratifiziert randomisierten Studie als nicht adäquate Auswertungen angesehen. Aus diesem Grund wird von der Darstellung der post hoc berechneten RR inkl. 95%-Konfidenzintervall abgesehen.

2.3.3 Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die 5 Funktionsskalen und die globale Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand / Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 werden für die Kategorie Lebensqualität herangezogen.

Operationalisierung:

Beschreibung

Zur Erfassung der Lebensqualität werden die 5 Funktionsskalen:

- physische Funktion (5 Items)
- Rollenfunktion (2 Items)
- emotionale Funktion (4 Items)
- kognitive Funktion (2 Items)
- soziale Funktion (2 Items)

und die globale Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand / Lebensqualität herangezogen. Ausführungen zur Operationalisierung siehe oben Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30).

- Erhebungszeitpunkte:
 - Screeningphase (bis 35 Tage vor Behandlungsbeginn)
 - primäre Behandlungsphase: Tag 1 der Zyklen 1, 3, 5, 7
 - Visite zu Woche 25, Tag 1 jedes zweiten Behandlungszyklus
 - Behandlungsende
- Auswertung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis der HRQoL-Population für die primäre Behandlungsphase (bis Studienwoche 24) zum Datenschnitt 8. Mai 2018. Der pU bietet im Modul 4 eine Reihe von Auswertungen an:

 - Responderanalysen: Anteil Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Studienwoche 1 bis 24
 - Mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Studienverlauf (MMRM-Analyse), Woche 1 bis 24

Der pU plante a priori im Rahmen der Responderanalysen die Berechnung von CMH-stratifizierten OR unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren. Für das Modul 4 des Herstellerdossiers wurden post hoc für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) nicht stratifizierte RR ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren berechnet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.

Patientenrelevanz:

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevant erachtet. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Die Ausführungen zur Validität der Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (siehe oben) gelten ebenso beim Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30.

Krankheitsspezifische Lebensqualität (QOL-E)

Der Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität erhoben mittels QOL-E Version 3.0 wird in der Nutzenbewertung aufgrund unzureichender Validität nicht berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

In der Studie MEDALIST wurde die krankheitsspezifische Lebensqualität mittels QOL-E, Version 3.0 erhoben. Der QOL-E wurde entwickelt, um die krankheitsspezifische Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit MDS selbstberichtet zu erheben. Beschreibungen des Instruments

QOL-E in der Version 3.0 konnten nicht identifiziert werden. Der Fragebogen in der Version 2.0 besteht aus 29 Items, die in den folgenden Domänen strukturiert sind:

- körperliches Wohlbefinden (QOL-FIS; 4 Items)
- funktionelles Wohlbefinden (QOL-FUN; 3 Items)
- soziales Wohlbefinden (QOL-SOC; 4 Items)
- sexuelles Wohlbefinden (QOL-SEX; 2 Items)
- Fatigue (QOL-FAT; 7 Items)
- MDS-spezifisch (QOL-MDSS; 7 Items).

Zwei Items werden keiner Domäne zugeordnet und als „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung 1“ und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung 2“ bezeichnet [16].

Das Antwortformat variiert je nach Fragestellung zwischen Likert-Skala und dichotomen Möglichkeiten. Bei Items, die zeitlich begrenzt sind, beträgt der Bezugszeitraum eine Woche. Ausnahme bildet ein Item zum allgemeinen Gesundheitszustand, für welches der Bezugszeitraum einen Monat beträgt. Zur Auswertung werden Werte auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl bedeutet eine bessere Lebensqualität für diesen Bereich [16].

Zur Auswertung wurden von der Entwicklergruppe des QOL-E folgende Domänen als Summenwert zusammengefasst [16]:

- QOL-ALL: Gesamtwert des QOL-E; wird aus der Summe aller Domänen geteilt durch die Anzahl der Domänen gebildet
- QOL-GEN: Summe aller Domänen mit Ausnahme der QOL-MDSS geteilt durch die Anzahl der Domänen
- QOL-TOI: auch als Index der Therapieergebnisse benannt, Summe der Domänen QOL-FIS, QOL-FUN und QOL-MDSS geteilt durch drei.

Eine Domäne galt dann als ausgefüllt, wenn mehr als die Hälfte der Items beantwortet war. Wenn ein Domänenwert aufgrund fehlender Werte nicht ausgewertet werden konnte, wurde auch der zusammengesetzte Summenwert als fehlend gewertet. Ausnahme bildet hier die Domäne QOL-SEX, bei deren Fehlen der pU noch zwei alternative zusammengesetzte Summenwerte anbietet:

- QOL-ALLV: Summe aller Domänen mit Ausnahme von QOL-SEX geteilt durch die Anzahl der Domänen
- QOL-GENV: Summe aller Domänen mit Ausnahme von QOL-MDSS und QOL-SEX geteilt durch die Anzahl der Domänen.

Im SAP findet sich zudem die Angabe, dass bei Fehlen einer Domäne des QOL-TOI der QOL-ALL als fehlend gilt.

Das Instrument wurde jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation bei den entsprechenden Visiten eingesetzt [2].

- Erhebungszeitpunkte:
 - Screeningphase (bis 35 Tage vor Behandlungsbeginn)
 - primäre Behandlungsphase: Tag 1 der Zyklen 1, 3, 5, 7
 - Visite zu Woche 25, Tag 1 jedes zweiten Behandlungszyklus
 - Behandlungsende

Auswertung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis der HRQoL-Population für die primäre Behandlungsphase (bis Studienwoche 24) zum Datenschnitt 8. Mai 2018. Der pU stellt im Modul 4 die Auswertung zur Mittleren Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität im Studienverlauf (MMRM-Analyse), Woche 1 bis 24, dar.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar beschrieben. Es liegt keine Beschreibung des QOL-E in der Version 3.0 vor. Zudem kann nicht nachvollzogen werden, warum beim Fehlen einer Domäne für den Summenwert QOL-TOI der Gesamtwert QOL-ALL als fehlend gewertet wurde. Der pU führt zudem keine Rationale an, warum beim Fehlen der Domäne QOL-SEX alternative Summenwerte gebildet werden.

Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Die Entwicklung der finalen Version QOL-E V2.0 fand in mehreren Schritten statt. Zunächst wurden auf Basis einer systematischen Literaturrecherche relevante Konzepte für Patientinnen und Patienten mit MDS identifiziert. Die Erkenntnisse wurden durch Fokusgruppen mit zehn MDS-Erkrankten erweitert. Auf dieser Grundlage wurde eine erste Liste mit Item-Entwürfen durch zwei klinische Fachpersonen und eine MDS-erkrankte Person begutachtet und überarbeitet. Als Ergebnis entstand der „QOL-E-Entwurf“ mit 48 Items [16].

Dieser Fragebogen wurde bei 52 Patientinnen und Patienten mit MDS in einer Querschnittsstudie eingesetzt. Basierend auf inhaltlichen Rückmeldungen und statistischen Überlegungen (zur Itemvariabilität und Inter-Item-Korrelation) wurden 11 Items entfernt. Eine Faktorenanalyse wurde ebenfalls anhand der Daten aus dieser Stichprobe durchgeführt und die sechs oben dargestellten Domänen abgeleitet. Die Autorengruppe führt jedoch keine Erklärung an, wie aus den tatsächlich 15 identifizierten Hauptkomponenten sechs Domänen gebildet wurden. Der resultierende Fragebogen wurde als QOL-E V1.0 benannt. Die Autorengruppe beschreibt zudem eine Untersuchung der Assoziation zwischen Hb-Werten und Items der V1.0. Die Ergebnisse sind nicht berichtet. Als Konsequenz dieser Untersuchung wurden weitere acht Items aus dem Fragebogen genommen. Damit besteht der finale QOL-E V2.0 aus 29 Items [16].

Psychometrische Untersuchungen zum QOL-E V2.0 wurden anhand von einer gepoolten Stichprobe aus 147 Patientinnen und Patienten mit MDS aus sechs klinischen Studien durchgeführt. Davon benötigten 30 % regelmäßige Transfusionen. Es wurden keine Boden- und Deckeneffekte in der Verteilung der Werte festgestellt. Cronbachs α ist für die Domänen graphisch abgebildet und scheint für alle Domänen sowie die Domänenwerte TOI, GEN und ALL $\geq 0,70$ zu betragen [16]. Es wurden keine adäquaten Untersuchungen zu Konstruktvalidität, Änderungssensitivität und klinischen Relevanzschwellen für die Version 2.0 identifiziert, sodass die Belege zur psychometrischen Güte des Instruments Version 2.0 als unzureichend bewertet werden.

In der Studie MEDALIST wurde die Version 3.0 des QOL-E eingesetzt. Informationen zu Untersuchungen und Ergebnissen der psychometrischen Eigenschaften liegen nicht vor. Weiterhin kann nicht von der Übertragbarkeit der psychometrischen Güte der Versionen 2.0 und 1.0 auf die Version 3.0 ausgegangen werden. Vor diesem Hintergrund werden die Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels QOL-E Version 3.0 nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Ein UE ist definiert als jedes schädliche, unbeabsichtigte oder ungünstige medizinische Ereignis, das bei einer Testperson im Verlauf einer Studie auftreten oder sich verschlimmern kann. Es kann sich dabei um eine neue interkurrente Erkrankung, eine sich verschlechternde Begleiterkrankung, eine Verletzung oder jede begleitende Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes der Testperson, einschließlich der Laborwerte, unabhängig von der Ätiologie handeln. Jede Verschlechterung (d. h. jede klinisch signifikante nachteilige Veränderung in der Häufigkeit oder Intensität einer bereits bestehenden Erkrankung) sollte als UE betrachtet werden. Eine Diagnose oder ein Syndrom sollten im Fallberichtsbogen festgehalten werden und nicht als Einzeldiagnosen oder -symptome des Syndroms dokumentiert werden. Die Erhebung der UE erfolgte im elektronischen Fallberichtsbogen.

Schwerwiegende UE (SUE) sind definiert als Ereignisse, die:

- tödlich verlaufen
- lebensbedrohlich sind
- eine Hospitalisierung erforderlich machen oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern
- in bestehenden oder bedeutsamen Behinderungen/Unfähigkeiten münden
- angeborene Anomalien/Geburtsdefekte sind oder
- ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellen. Ein solches wichtiges medizinisches Ereignis muss nicht unmittelbar tödlich oder lebensbedrohlich sein oder eine Hospitalisierung oder Behinderung verursachen, jedoch die Patientinnen und Patienten diesen Risiken aussetzen oder eine medizinische oder chirurgische Behandlung zur Prävention dieser Ereignisse nötig machen.

Folgende Ereignisse wurden nicht als SUE gewertet:

- Standardverfahren für die Verabreichung der Protokolltherapie. Ein Krankenhausaufenthalt oder ein längerer Krankenhausaufenthalt wegen einer Komplikation bei der Verabreichung der Therapie wird jedoch als SUE gemeldet.
- Routinebehandlung oder Überwachung der untersuchten Indikation, die nicht mit einer Verschlechterung des Zustandes verbunden ist

- Die Verabreichung einer Blut- oder Thrombozytentransfusion als Routinebehandlung der vorliegenden Indikation. Ein Krankenhausaufenthalt oder ein längerer Krankenhausaufenthalt wegen einer Komplikation einer solchen Transfusion stellt jedoch ein SUE dar.
- Ein Verfahren für protokoll-/krankheitsbezogene Untersuchungen (z. B. Operation, Scans, Endoskopie, Entnahme von Proben für Laboruntersuchungen, Knochenmarkentnahme). Ein Krankenhausaufenthalt oder ein längerer Krankenhausaufenthalt wegen einer Komplikation solcher Verfahren stellt jedoch ein SUE dar.
- Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts aus technischen, praktischen oder sozialen Gründen, wenn kein UE vorliegt
- Ein Verfahren, das geplant ist (d. h. geplant vor Beginn der Behandlung im Rahmen der Studie); muss im Fallberichtsbogen dokumentiert werden. Ein Krankenhausaufenthalt oder ein längerer Krankenhausaufenthalt wegen einer Komplikation stellt ein SUE dar.
- Eine elektive Behandlung oder ein elektives Verfahren für eine Vorerkrankung, die in keinem Zusammenhang mit der vorliegenden Indikation steht und die sich gegenüber dem Ausgangszustand nicht verschlechtert hat.
- Eine ambulante Notfallbehandlung oder -beobachtung, die nicht zur Einweisung führt, es sei denn, sie erfüllt andere Schweregradkriterien.

Sowohl für UE als auch SUE wurde der Schweregrad nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.0 bestimmt.

- Grad 1 - Leicht: vorübergehendes oder leichtes Unbehagen; keine Einschränkung der Aktivität; keine medizinische Intervention/Therapie erforderlich
- Grad 2 - Mäßig: leichte bis mäßige Einschränkung der Aktivität, etwas Unterstützung kann erforderlich sein; keine oder minimale medizinische Intervention/Therapie erforderlich
- Grad 3 - Stark: deutliche Einschränkung der Aktivität, in der Regel ist eine gewisse Unterstützung erforderlich; medizinische Intervention/Therapie erforderlich, Krankenhausaufenthalt ist möglich
- Grad 4 - Lebensbedrohlich: extreme Einschränkung der Aktivität, erhebliche Hilfe erforderlich; erhebliche medizinische Intervention/Therapie erforderlich, Krankenhausaufenthalt oder Hospiz-Pflege wahrscheinlich
- Grad 5 - Tod: das Ereignis ist tödlich.

UE von besonderem Interesse wurden nicht im Protokoll präspezifiziert. Im SAP wurde definiert, dass u. a. prämaligne Erkrankungen und Malignitäten inkl. Progression zur AML oder Hochrisiko-MDS dargestellt werden. Im Studienbericht werden Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse für PT „benigne Läsionen“, SMQ „prämaligne Erkrankungen“ und SMQ „Malignitäten“ abgebildet. Im Modul 4 wurden SMQ „Malignitäten“, SMQ „prämaligne Erkrankungen“ sowie die PT „Neutropenie“ und „Thrombozytopenie“ dargestellt.

Im Modul 4 legt der pU zudem Auswertungen zu UE ohne Berücksichtigung von Symptomen der Anämie und Hospitalisierungen vor. Unberücksichtigt blieben dabei folgende Ereignisse: Schwindelgefühl, Fatigue, Dyspnoe und Belastungsdyspnoe sowie Ereignisse, die eine stationäre Aufnahme erforderlich machen.

- Erhebungszeitpunkte:
 - Ab Unterzeichnung Einverständniserklärung: kontinuierliche Erhebung bis 42 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation. Das Auftreten von SUE, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen, kann auch nach 42 Tagen berichtet und erfasst werden.
 - Langzeitnachbeobachtung: 42 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation. Das Auftreten von SUE, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen, kann auch nach 42 Tagen berichtet und erfasst werden.
 - Malignitäten, prä-maligne Erkrankungen, Progression zur AML und zum Hochrisiko-MDS: Nach Abbruch der Therapie erfolgte die Erhebung nach 42 Tagen, 12 Wochen und dann jeweils alle 3 Monate über einen Zeitraum von 3 Jahren nach letzter Dosis oder bis Rückzug der Einverständniserklärung oder Lost to Follow-up.
- Auswertung:
 - Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation für die primäre Behandlungsphase (bis Studienwoche 24) zum Datenschnitt 8. Mai 2018.
 - Hauptanalyse 1: Gesamtraten der UE Studienwoche 1 bis 24
 - Sensitivitätsanalyse: Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung der Symptome der Anämie und Hospitalisierungen Studienwoche 1 bis 24
 - Hauptanalyse 2: Inzidenzen der UE Studienwoche 1 bis 24

Im SAP waren lediglich deskriptive Analysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse geplant. Für das Modul 4 des Herstellerdossiers wurden post hoc OR inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Werte stratifiziert nach Cochran-Mantel-Haenszel und RR inkl. 95%-Konfidenzintervall ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren berechnet.

Bewertung

Die Operationalisierung der Erhebung der Sicherheitsereignisse ist nachvollziehbar beschrieben. Eine Ausnahme stellen die UE von besonderem Interesse dar. Diese wurden im Studienprotokoll nicht präspezifiziert. Im SAP wurden UE von besonderem Interesse genannt. Die Auswertungen im Studienbericht und im Modul 4 unterscheiden sich und decken sich nicht vollständig mit den im SAP genannten UE von besonderem Interesse.

Patientenrelevanz:

Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Der Endpunkt wird als valide zur Abbildung der Sicherheit zwischen Studienwoche 1 und 24 (primäre Therapiephase) bewertet.

Eine Ausnahme stellen die UE ohne Berücksichtigung von Symptomen der Anämie und Hospitalisierungen dar. Der pU begründet die Auswahl der Symptome der Anämie nicht. Eine a priori Festlegung der unberücksichtigten Symptome konnte in den Studienunterlagen nicht

identifiziert werden. Die Ergebnisse der Auswertungen der UE ohne Berücksichtigung von Symptomen der Anämie und Hospitalisierungen werden in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Für Hospitalisierungen, die als SUE gewertet wurden, erfolgte eine Doppelerfassung der Ereignisse im Endpunkt Hospitalisierung und im Endpunkt SUE.

Unstratifizierte Analysen, wie in diesem Fall die Berechnung der RR, werden in einer stratifiziert randomisierten Studie als nicht adäquate Auswertungen angesehen. Aus diesem Grund wird auf die Darstellung des post hoc berechneten RR inkl. 95%-Konfidenzintervall verzichtet.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie MEDALIST

Studiervisite (Woche) Endpunkt	Behandlungsphase					Fup-Phase
	BL	Primäre Behandlungsphase Zyklus: 1, 3, 5, 7; Tag 1	Wo. 25 Visite ²⁾	Extensions- phase	EOT	
Gesamtüberleben	Jede Studiervisite					x ³⁾
Transfusionsfreiheit ¹⁾	Kontinuierliche Erfassung					x ⁴⁾
Hospitalisierung	Kontinuierliche Erfassung					x ⁴⁾
Symptomatik/Gesundheits- bezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	x	x	x	x	x	-
Sicherheit	Kontinuierliche Erfassung					x ⁴⁾
Malignitäten, prä-maligne Erkrankungen, Transformation zur AML und Hochrisiko-MDS	Kontinuierliche Erfassung					x ³⁾

¹⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

²⁾ Visite erfolgte 24 Kalenderwochen nach der 1. Dosis Studienmedikation und diente zur Beurteilung der klinischen Wirkung der Studienmedikation durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin.

³⁾ Erfassung bis zu 3 Jahre nach letzter Dosis der Prüfmedikation

⁴⁾ Erfassung bis 42 Tage nach letzter Dosis der Prüfmedikation.

Abkürzungen: AML: Akute Myeloische Leukämie; BL: Baseline; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module; EOT: End of Treatment (Behandlungsende); Fup: Follow-up (Nachbeobachtung); MDS: Myelodysplastische Syndrome; Wo: Woche

2.4 Statistische Methoden

In der Studie MEDALIST wird die Überlegenheit von Luspatercept gegenüber Placebo im randomisierten, doppelblinden Studiendesign getestet.

Es wurden zwei SAP, ein allgemeiner Analyseplan und ein spezieller Analyseplan zur Auswertung der PRO-Instrumente, erstellt [10]. Der allgemeine SAP wurde am 31. Mai 2018, also nach

Datenschnitt am 8. Mai 2018 finalisiert. Der SAP zur Auswertung der PRO-Instrumente wurde am 12. Juni 2018, ebenfalls nach Datenschnitt der Studie MEDALIST, finalisiert.

Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung beruht auf dem primären Endpunkt „Transfusionsfreiheit über mind. 56 zusammenhängende Tage zwischen Studienwoche 1 bis 24“. Folgende Annahmen wurden dafür festgelegt:

- 90 % Power
- 30 % Transfusionsfreiheit im Luspaterceptarm, 10 % Transfusionsfreiheit im Placeboarm
- Einseitiges Signifikanzniveau: $\alpha = 2,5 \%$
- 10 % Abbruchrate

Unter Verwendung dieser Annahmen berechnet der pU eine Fallzahl von 210 Testpersonen, wobei 140 Personen dem Luspatercept- und 70 Personen dem Placeboarm zugeteilt werden.

Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen werden durch den pU festgelegt und sind für die vorliegende Nutzenbewertung relevant:

- ITT-Population: alle Patientinnen und Patienten, die randomisiert wurden, unabhängig, ob diese die zugeteilte Studienmedikation erhielten und die Einschlusskriterien der Studie erfüllten. Die Testpersonen wurden gemäß ihrer Zuteilung zu den Studienarmen analysiert (Luspatercept: n = 153; Placebo: n = 76).
- Sicherheitspopulation: alle Patientinnen und Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Studienmedikation erhielten. Die Testpersonen werden gemäß ihrer erhaltenen Studienmedikation analysiert (Luspatercept: n = 153; Placebo: n = 76).
- HRQoL-Population: alle Patientinnen und Patienten der ITT-Population, die das Instrument EORTC QLQ-C30 zu Baseline ausgefüllt haben und mindestens eine Post-Baselineerhebung aufweisen (Luspatercept: n = 149; Placebo: n = 76).

Analysezeitpunkte und Signifikanzniveau

Eine Futility-Analyse war geplant, wenn ca. 105 Patientinnen und Patienten die primäre Phase (Woche 1 bis 24) der Behandlungsperiode abgeschlossen haben oder vor Woche 24 die Behandlung abgebrochen haben. Auf Basis der Futility-Analysen war nicht geplant, eine Überlegenheit von Luspatercept gegenüber Placebo zu belegen. Die finale Analyse erfolgt, wenn alle 210 Patientinnen und Patienten 48 Wochen der Behandlungsphase absolviert oder vor Woche 48 die Behandlung abgebrochen haben. Das Signifikanzniveau wird für die finale Analyse auf alpha 2,5 % bei Durchführung eines einseitigen Tests festgelegt.

Analysen unter Verwendung der Informationen aus der Langzeitnachbeobachtung werden erst durchgeführt, wenn alle Patientinnen und Patienten mindestens 3 Jahre Nachbeobachtungszeit nach letzter Gabe der Studienmedikation aufweisen.

Fehlende Werte

Fehlende Werte, die in PRO-Instrumenten auftreten, werden nicht ersetzt. Der Umgang mit fehlenden Werten bei anderen Endpunkten ist nicht beschrieben, mit Ausnahme des Endpunktes

Transfusionsfreiheit. Hier wurden alle Patientinnen und Patienten, die das entsprechende Zielkriterium nicht erreichten, als Non-Responder gewertet.

Statistische Modelle

Gesamtüberleben

Gesamtüberleben wird mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertet. Als Ereignis wird Tod jedweder Ursache gewertet. Patientinnen und Patienten werden zum letzten bekannten Datum zensiert, wenn diese zum Zeitpunkt der Datenauswertung leben, aus der Studie ausgeschieden sind oder Lost to Follow-up sind.

Analysen nach Kaplan-Meier werden zur Darstellung der Überlebenskurven für Luspatercept und Placebo verwendet. Diese Überlebenskurven werden mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach Transfusionslast und Risiko nach IPSS-R, verglichen. Ein stratifiziertes Regressionsmodell nach Cox wird zur Berechnung der Hazard Ratios inkl. 95%-Konfidenzintervalle herangezogen.

Transfusionsfreiheit

Patientinnen und Patienten, die die Kriterien der Transfusionsfreiheit erfüllten, wurden als Responder, und jene Personen, die keine Transfusionsfreiheit erreichten, als Non-Responder gewertet. Personen, die die Studienmedikation vor Erreichen der Transfusionsfreiheit abbrechen, werden als Non-Responder gewertet. Die relativen Häufigkeiten inkl. dem oberen 97,5%-KI werden sowohl für den Interventions- als auch Kontrollarm dargestellt. Der Unterschied in den Responderaten zwischen Luspatercept und Placebo wird mittels Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH)-Test, stratifiziert für die Randomisierungsfaktoren auf Basis eines einseitigen Signifikanzniveaus von 2,5 %, getestet. Der p-Wert des CMH-Tests wird zur Entscheidung der Testhypothesen herangezogen:

- $H_0: P_L = P_P$
- $H_1: P_L > P_P$

wobei P_L für die Responderate im Luspaterceptarm und P_P für die Responderate im Placeboarm steht.

Im Studienprotokoll wurden folgende Endpunkte zur Transfusionsfreiheit a priori definiert:

- Transfusionsfreiheit über mindestens acht zusammenhängende Wochen (im Studienzeitraum Woche 1 bis 24)
- Transfusionsfreiheit über mindestens 12 zusammenhängende Wochen (im Studienzeitraum Woche 1 bis 24 und 1 bis 48)
- Transfusionsfreiheit über mindestens acht zusammenhängende Wochen (im Studienzeitraum Woche 1 bis 48)

Im Modul 4 wurden zudem Analysen und Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit über den Zeitraum von mindestens 16 Wochen und mindestens 24 Wochen im Studienzeitraum Woche 1 bis 24 vorgelegt. Für diese Endpunkte liegen keine geplanten Analysen im SAP vor. Es handelt sich um Post-hoc-Analysen.

Hospitalisierung

Es wurden keine spezifischen Analysen für explorative Endpunkte, wie Hospitalisierung, im SAP präspezifiziert.

PRO-Instrumente (EORTC QLQ-C30, QOL-E)

Der Unterschied zwischen Luspatercept und Placebo in der Veränderung der PRO-Scores zwischen Baseline und allen verfügbaren Messwerten nach Baseline bis Woche 25 wird mittels MMRM-(mixed-model repeated measures)-Modellen analysiert. Die abhängige Variable ist dabei die Veränderung des Scores zu Baseline. Folgende Co-Variablen werden im Modell berücksichtigt: Behandlungsgruppe (Luspatercept vs. Placebo), Visite (kontinuierlich skaliert), Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Transfusionslast und Risiko nach IPSS-R), Baselinescore, Interaktionsterm zwischen Baselinescore und Visite, Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite. Mithilfe des MMRM-Modells werden folgende Hypothesen zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von 5 % getestet:

- $H_0: \mu_L = \mu_P$
- $H_1: \mu_L \neq \mu_P$

wobei μ_L für den LS Mean für die Veränderung ab Baseline im Luspaterceptarm und μ_P für den LS Mean für die Veränderung ab Baseline im Placeboarm steht.

Darüber hinaus wurden für das Instrument EORTC QLQ-C30 Responderanalysen mit 10 Punkten als Responsekriterium geplant. Response ist definiert als eine Veränderung um mindestens 10 Punkte. Es sind Analysen sowohl für Verbesserung vs. keine Verbesserung und für Verschlechterung vs. keine Verschlechterung vorgesehen. Der Vergleich zwischen Luspatercept und Placebo soll auf relativen Responderaten zwischen Baseline und Woche 25 basieren, welche mittels CMH unter Beachtung der Stratifizierungsfaktoren analysiert werden. Zudem ist die Berechnung von OR und korrespondierenden 95%-Konfidenzintervallen vorgesehen. Das Signifikanzniveau wird auf 5 % festgelegt. Analysen für andere Unterschiede zwischen Baseline und Post-Baseline werden als deskriptiv erachtet.

Sicherheit

Die Auswertung der Sicherheitsereignisse war nicht näher im SAP spezifiziert. Im Modul 4 legt der pU eine Reihe von Auswertungen vor [2].

Subgruppenanalysen

Planungen zu Subgruppenanalysen waren ausschließlich auf den primären und den sekundären Hauptendpunkt beschränkt. Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, sodass eine Beschreibung der geplanten Subgruppenanalysen entfällt. Im Modul 4 legt der pU eine Vielzahl an Post-hoc-Auswertungen zu Subgruppenmerkmalen für alle im Modul 4 dargestellten Endpunkte vor. Darunter befinden sich auch Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Alter (≤ 64 , 65 bis 74, ≥ 75 Jahre), Geschlecht (weiblich, männlich), Region (Nordamerika, EMEA (Europa, Naher Osten, Afrika)) und ECOG-Performance-Status (0,1 und 2).

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie MEDALIST

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient/in	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
MEDALIST	Ja ¹⁾	Ja ¹⁾	Ja ²⁾	Ja ³⁾	Unklar ⁴⁾⁵⁾	Nein ⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾	Niedrig

¹⁾ Randomisierung und Zuteilung zu den Gruppen erfolgte via IRT (Interaktive Response Technology). Vor Beginn der Studienbehandlung nahm das Studienpersonal mit dem IRT Kontakt auf, um die entsprechende Randomisierungsnummer zu erhalten. Die Randomisierungsnummer entsprach einer bestimmten Studienbehandlung innerhalb eines Stratum der stratifizierten Randomisierung. Angaben zum Verfahren zur Generierung der Randomisierungssequenz liegen nicht vor.

²⁾ Unklar, ob Verblindung durchweg gegeben war, da durch Gabe von BSC (z. B. Anzahl und Häufigkeit von EK-Transfusionen) Patientinnen und Patienten möglicherweise um die Zuteilung der Studienmedikation wussten.

³⁾ Unklar, ob Verblindung durchweg gegeben war, da durch Gabe von BSC (z. B. Anzahl und Häufigkeit von EK-Transfusionen) die Behandelnden möglicherweise um die Zuteilung der Studienmedikation wussten.

⁴⁾ Die SAP wurden am 31. Mai 2018 bzw. 12. Juni 2018, also nach Datenschnitt am 8. Mai 2018 finalisiert.

⁵⁾ Es konnte kein SAP für die Post-hoc-Analysen identifiziert werden. Es ist unklar, warum die Methodik der Post-hoc-Analysen von den primär geplanten Analysen bei der Berechnung der relativen Effektmaße hinsichtlich der Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren abweicht.

⁶⁾ Unzureichende/keine Angaben zu Studienverlauf, Patientenfluss, Exposition gegenüber der Studienmedikation, Begleitmedikation, Folgetherapien zu Woche 24.

⁷⁾ Nach Überprüfung des klinischen Nutzens nach Studienwoche 24 brachen eine Vielzahl der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation ab. Dies erfolgte häufiger im Placebo- als im Luspaterceptarm: Abbruch der Studienmedikation nach Woche 24: Da viele Endpunkte nur während oder bis kurz nach Beendigung der Studienmedikation nachbeobachtet wurden, sind valide Vergleiche nur für die primäre Therapiephase (Woche 1 bis 24) möglich.

⁸⁾ Es gibt Unterschiede in der Häufigkeit der Begleitmedikation zwischen den Studienarmen: „Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken“, „Antibiotika zur systemischen Gabe“, „Medikamente gegen säurebedingte Störungen“ und „Medikament gegen obstruktive Atemwegserkrankungen“ wurden häufiger von Patientinnen und Patienten im Verum- als im Kontrollarm eingenommen.

⁹⁾ Keine deskriptiven Auswertungen zur Art, Dauer und Häufigkeit der BSC-Therapie während der Therapiephase in den Studienunterlagen identifiziert.

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; EK: Erythrozytenkonzentrat; SAP: Statistischer Analyseplan

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie MEDALIST

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtüberleben	Ja	Ja	Nein	Nein ¹⁾	Niedrig
Transfusionsfreiheit	Ja ²⁾	Ja ³⁾	Nein	Ja ⁴⁾⁵⁾	Unklar

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Hospitalisierung	Ja ²⁾	Ja	Nein	Ja ^{4) 5) 6)}	Hoch
Symptomatik/Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Ja ²⁾	Nein ⁷⁾⁸⁾	Ja ⁹⁾¹⁰⁾	Ja ⁴⁾	Hoch
UE	Ja ²⁾	Ja ¹¹⁾	Nein	Ja ⁴⁾⁵⁾	Unklar
UE von besonderem Interesse	Ja	Ja ¹¹⁾	Nein ¹²⁾¹³⁾	Nein	Niedrig

¹⁾ Auswertung erfolgte nicht gemäß Präspezifizierung im SAP: Im SAP wurde eine stratifizierte Analyse des Cox-PH-Modells zur Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren geplant. Im CSR wurden Ergebnisse eines Cox-PH-Modells unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren als Co-Variablen präsentiert.

²⁾ Unklar, ob Verblindung durchweg gegeben war, da durch Gabe von BSC (z. B. Anzahl und Häufigkeit von EK-Transfusionen) Patientinnen und Patienten / Behandelnde möglicherweise um die Zuteilung der Studienmedikation wussten.

³⁾ Patientinnen und Patienten, die die Studie abbrachen, wurden als Non-Responder gewertet. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten innerhalb der ersten 24 Wochen der Studie MEDALIST die Studienteilnahme abbrachen. Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Studienabbrecher liegen nicht vor.

⁴⁾ Angaben zu Studienverlauf, Patientenfluss, Exposition gegenüber der Studienmedikation, Begleitmedikation, Folgetherapien zu Woche 24 sind den Studienunterlagen nicht zu entnehmen.

⁵⁾ Das OR ist nicht das Effektmaß der Wahl, um Risiken zwischen Behandlungsgruppen abzubilden (siehe 4.2).

⁶⁾ Es sind Einschränkungen der internen Validität aufgrund regionaler Unterschiede bei der Hospitalisierung möglich. Die Stratifizierung der Randomisierung erfolgte nicht auf Ebene der Studienzentren oder Länder. Eine Ungleichverteilung der Testpersonen über Länder mit verschiedenen Kriterien der Notwendigkeit einer Hospitalisierung kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

⁷⁾ Patientinnen und Patienten, die keine Angaben zu Woche 24 machten, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Sensitivitätsanalysen, in der Patientinnen und Patienten ohne Angaben zu Woche 24 als Non-Responder gewertet wurden, liegen vor.

⁸⁾ Die Auswertung beruht auf der HRQoL-Population. Diese umfasst alle Personen der ITT-Population mit einem auswertbaren Fragebogen zu Baseline und mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline und damit nicht die gesamte ITT-Population. Zudem erfolgte keine Erhebung des Fragebogens bei Beendigung der Studienmedikation.

⁹⁾ Im SAP wurden Responderanalysen sowie die Berechnung der OR und zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren geplant. Weder bei der Berechnung der geplanten OR noch der post hoc berechneten RR wurden die Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt. Es liegen keine adäquaten Auswertungen bzgl. relativer Effektmaße vor.

¹⁰⁾ Der pU stellt lediglich einen Gruppenvergleich für die Anteile der Personen mit Verbesserungen, nicht aber für Personen mit Verschlechterungen dar. Aus einem separaten Bericht [3] wird deutlich, dass auch Auswertungen zu Verschlechterungen der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität durchgeführt wurden. Detaillierte Ergebnisdarstellungen oder Ergebnisoutputs zu den Auswertungen der Verschlechterung wurden vom pU nicht vorgelegt.

¹¹⁾ Auswertungen basieren auf der Sicherheitspopulation: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76.

¹²⁾ Eine a priori Auswahl der UE von besonderem Interesse konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Die Ergebnisdarstellung der UE von besonderem Interesse stützt sich auf die Auswahl der UE von besonderem Interesse im SAP, der nach dem Datenschnitt finalisiert wurde. Es ist unklar, ob zum Zeitpunkt der Finalisierung des SAP bereits die Entblindung und Kenntnis der Daten vorlag.

¹³⁾ Die Auswahl von UE von besonderem Interesse unterscheidet sich zwischen SAP, Studienbericht und dem Modul 4 des Herstellerdossiers (siehe 2.3.4).

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; CSR: Clinical study report; EK: Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module; HRQoL: Health-related Quality of Life; ITT: Intention to Treat; pU: Pharmazeutischer Unternehmer; RR: Risk Ratio/Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Auf den Kontrollarm der Studie MEDALIST wurden 76 Personen randomisiert zugeordnet, auf den Interventionsarm 153 (siehe Tabelle 9 und Abbildung 3). Diese Personen bilden sowohl die ITT- als auch die Sicherheitspopulation.

In beiden Studienarmen haben mehr als 80 % der Patientinnen und Patienten die primäre Behandlungsphase abgeschlossen. Weitere Informationen zum Studienverlauf bis zur Studienwoche 24, wie beispielsweise Anzahl an Personen, die die Studie abgebrochen haben, die die Einnahme der Studienmedikation abgebrochen haben, und Gründe für den Abbruch, konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Umfangreiche Informationen zum Studienverlauf liegen ausschließlich für den kalendarischen Datenschnitt zum 8. Mai 2018 vor. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patientinnen und Patienten bereits die Studienwoche 48 erreicht bzw. die Studienteilnahme vorzeitig abgebrochen. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bzw. mehr als 90 % im Kontrollarm hatten zum Datenschnitt die Einnahme der Studienmedikation abgebrochen. Die mediane Behandlungsdauer bis zum Datenschnitt war im Interventionsarm mit 49 Wochen fast doppelt so lang wie im Kontrollarm mit 24 Wochen. Angaben zur Beobachtungsdauer in der Studie MEDALIST liegen nicht vor. Da nach Woche 24 ein Großteil der Patientinnen und Patienten die Therapie mit der Studienmedikation abgebrochen hat und somit auch die Nachbeobachtung für viele relevante Endpunkte endet, wird in der Nutzenbewertung vorrangig auf Auswertungen in der primären Behandlungsphase (bis Studienwoche 24) abgestellt.

Tabelle 9: Allgemeine Angaben zur Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – Sicherheitspopulation¹⁾

Studie MEDALIST	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76
Studienwoche 24		
Abbruch der Studie, n (%)	k. A.	k. A.
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	k. A.	k. A.
Aufgrund von UE, n (%)	k. A.	k. A.
Mangelnde Wirksamkeit, n (%)	k. A.	k. A.
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	k. A.	k. A.
Protokollverletzung, n (%)	k. A.	k. A.
Krankheitsprogression, n (%)	k. A.	k. A.
Andere Gründe, n (%)	k. A.	k. A.
Vollständiger Abschluss der 24-Wochen-Behandlungsdauer, n ²⁾ (%)	128 (83,7)	68 (89,5)
Mediane Behandlungsdauer in Wochen (min; max)	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungsdauer in Wochen (min; max)	k. A.	k. A.
8. Mai 2018 (Studienwoche unklar³⁾)		
Klinischer Nutzen (Visite Woche 25), n (%)	k. A.	k. A.
Erhalt Studienmedikation in Extensionsphase der Behandlung, n (%)	k. A.	k. A.

Studie MEDALIST	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76
Abbruch der Studie, n (%)	30 (19,6)	19 (25,0)
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	13 (8,5)	8 (10,5)
Tod, n (%)	12 (7,8)	9 (11,8)
Lost to Follow-up, n (%)	2 (1,3)	0
Sonstige Gründe, n (%)	3 (2,0)	2 (2,6)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	83 (54,2)	70 (92,1)
Aufgrund von UE, n (%)	10 (6,5)	4 (5,3)
Mangelnde Wirksamkeit, n (%)	51 (33,3)	50 (65,8)
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	14 (9,2)	10 (13,2)
Protokollverletzung, n (%)	1 (0,7)	0
Krankheitsprogression, n (%)	3 (2,0)	2 (2,6)
Andere Gründe, n (%)	4 (2,6)	4 (5,3)
Unter Behandlung mit Studienmedikation bei Datenschnitt, n (%)	70 (45,8)	6 (7,9)
Vollständiger Abschluss der 48-Wochen-Behandlungsdauer, n ²⁾ (%)	78 (51,0)	12 (15,8)
Mediane Behandlungsdauer ⁴⁾ in Wochen (min; max)	49,0 (6; 114)	24,0 (7; 89)
Mediane Beobachtungsdauer in Wochen (min; max)	k. A.	k. A.

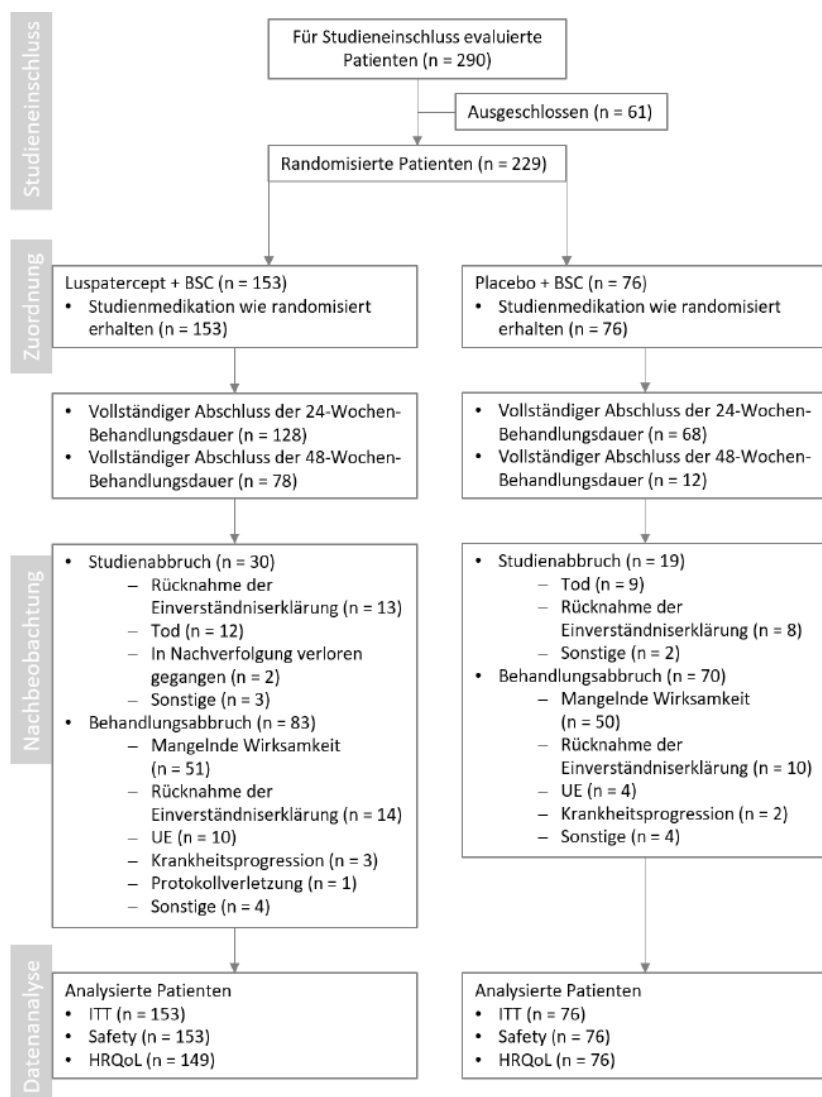
¹⁾ Sicherheitspopulation: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

²⁾ Angaben beziehen sich auf die ITT-Population: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

³⁾ Datenschnitt 8. Mai 2018 erfolgte, nachdem alle Patientinnen und Patienten Studienwoche 48 erreicht hatten oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.

⁴⁾ Behandlungsdauer ist definiert als: ((Datum Behandlungsende - Datum der 1. Dosis Studienmedikation) + 1)/7. Das Datum des Behandlungsendes ist definiert als Datum der letzten Dosis + 20, Datum des Studienabbruchs oder Todeszeitpunkt, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt.

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; Min: Minimum; Max: Maximum; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)



BSC = Best-Supportive-Care; HRQoL = gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*); ITT = Intention-to-Treat; UE = unerwünschtes Ereignis

Abbildung 3: Patientenfluss in der Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 [2]

Die Charakteristika der Studienpopulation zu Baseline sind in Tabelle 10 dargestellt. Die Charakteristika inkl. der Stratifizierungsmerkmale sind zwischen den Studienarmen weitestgehend gleichmäßig verteilt. Leichte Imbalancen sind bei ECOG-Status sichtbar, wobei im Kontrollarm mehr Patientinnen und Patienten einen höheren ECOG-Status aufweisen als im Interventionsarm.

In beiden Studienarmen wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die dem Anwendungsgebiet nicht vollständig entsprechen. So wiesen n = 5 (3,3 %) bzw. n = 6 (7,9 %) im Luspatercept- bzw. Placeboarm keine vorherige ESA-Behandlung auf. Es geht aus der Beschreibung der Population nicht hervor, ob diese Patientinnen und Patienten nicht für eine ESA-Behandlung infrage kamen und somit evtl. doch vom AWG umfasst wären. Außerdem wurde eine Person mit einem hohen IPSS-R-Risikoscore im Luspaterceptarm eingeschlossen. Personen mit hohem IPSS-R-Score sind nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst und sollten gemäß Einschlusskriterien nicht in die Studie MEDALIST aufgenommen werden. Hinsichtlich der in den

Einschlusskriterien formulierten Anforderungen der Transfusionsabhängigkeit erhielt im Luspaterceptarm mindestens eine Person weniger als 2 EK-Transfusionen pro 8 Wochen über 16 Wochen vor Randomisierung. Im Placeboarm erhielt mindestens eine Person keine EK-Transfusionen in den letzten 8 Wochen und war damit mind. 56 Tage transfusionsfrei, was gegen das Einschlusskriterium zur Transfusionsabhängigkeit spricht.

Tabelle 10: Charakterisierung der ITT-Population¹⁾ der Studie MEDALIST zu Baseline

Studie MEDALIST	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	70,5 (8,7)	70,7 (10,9)
Median (min; max)	71,0 (40; 95)	72,0 (26; 91)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	94 (61,4)	50 (65,8)
Weiblich	59 (38,6)	26 (34,2)
<i>Ethnie (ethnisch), n (%)</i>		
Weiß	107 (69,9)	51 (67,1)
Afroamerikanisch/schwarz	1 (0,7)	0
Andere	1 (0,7)	1 (1,3)
Nicht erhoben oder keine Angabe	44 (28,8)	24 (31,6)
<i>Gewicht (kg)</i>		
Mittelwert (SD)	76,2 (15,1)	77,4 (15,8)
Median (min; max)	76,0 (46; 124)	75,0 (51; 153)
<i>Zeit seit MDS-Diagnose, n (%)</i>		
≤ 2 Jahre	40 (26,1)	19 (25,0)
> 2 bis 5 Jahre	62 (40,5)	34 (44,7)
> 5 Jahre	51 (33,3)	23 (30,3)
<i>WHO-Klassifikation MDS, n (%)</i>		
MDS RARS	7 (4,6)	2 (2,6)
MDS RCMD	145 (94,8)	74 (97,4)
Andere	1 (0,7)	0
<i>IPSS-R-Klassifizierung, n (%)</i>		
Sehr niedrig	18 (11,8)	6 (7,9)
Niedrig	109 (71,2)	57 (75,0)
Intermediär	25 (16,3)	13 (17,1)
Hoch	1 (0,7)	0
<i>Ringsideroblasten-Status, n (%)</i>		
≥ 15 % der Gesamtzahl erythroider Zellen im Knochenmark	153 (100)	76 (100)
<i>SF3B1-Mutationsstatus, n (%)</i>		
Mutiert	141 (92,2)	65 (85,5)
Nicht mutiert	12 (7,8)	10 (13,2)
Fehlend	0	1 (1,3)
<i>ECOG-Status, n (%)</i>		
0	54 (35,3)	33 (43,4)
1	91 (59,5)	32 (42,1)
2	8 (5,2)	11 (14,5)

Studie MEDALIST	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76
<i>Hb (g/dl)</i>		
Mittelwert (SD)	7,7 (0,84)	7,6 (0,77)
Median (min; max)	7,6 (6; 10)	7,6 (5; 9)
<i>EK-Transfusionen / 8 Wochen über 16 Wochen, n (%)</i>		
Mittelwert (SD)	5,5 (2,76)	5,8 (2,95)
Median (min; max)	5,0 (1; 15)	5,0 (2; 20)
<i>EK-Transfusionen / 8 Wochen über 16 Wochen, n (%)</i>		
≥ 6 Einheiten	66 (43,1)	33 (43,4)
< 6 Einheiten	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 bis < 6 Einheiten	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 Einheiten	46 (30,1)	20 (26,3)
<i>EK-Transfusionen in den letzten 8 Wochen, n (%)</i>		
Mittelwert (SD)	5,9 (2,97)	6,2 (2,99)
Median (min; max)	6,0 (2; 16)	6,0 (0; 16)
<i>Vorherige ESA-Therapie, n (%)</i>		
Ja	148 (96,7)	70 (92,1)
Nein	5 (3,3)	6 (7,9)
<i>Gründe für Abbruch der ESA-Therapie, n (%)²⁾</i>		
Refraktär	144 (97,3)	69 (98,6)
Intolerant	4 (2,7)	1 (1,4)
<i>Zeit seit Ende der ESA-Therapie bis Studienstart, n (%)²⁾³⁾</i>		
< 6 Monate	82 (55,4)	37 (52,9)
6 bis 12 Monate	21 (14,2)	13 (18,6)
> 12 Monate bis 24 Monate	19 (12,8)	7 (10,0)
> 24 Monate	26 (17,6)	13 (18,6)
<i>Vorherige Therapie mit G-CSF/GM-CSF, n (%)</i>		
Ja	51 (33,3)	22 (28,9)
Nein	102 (66,7)	54 (71,1)
<i>Vorherige Therapie mit Eisenchelatoren, n (%)</i>		
Ja	71 (46,4)	40 (52,6)
Nein	82 (53,6)	36 (47,4)
<i>sFerritin-Spiegel (µg/l)</i>		
Median (min; max)	1089 (64; 5968)	1122 (165; 5849)
<i>Nierenfunktion: Kreatinin-Clearance (ml/min)</i>		
< 40	7 (4,6)	1 (1,3)
40 bis < 60	33 (21,6)	12 (15,8)
≥ 60	113 (73,9)	62 (81,6)
Fehlend	0	1 (1,3)
<i>Thrombozytenzahl (10⁹/l)</i>		
< 100	8 (5,2)	6 (7,9)
100 bis 400	128 (83,7)	61 (80,3)
> 400	17 (11,1)	9 (11,8)
<i>Absolute Neutrophilenzahl (ANC) [10⁹/l]</i>		
< 0,5	1 (0,7)	0
0,5 bis < 1,0	14 (9,2)	10 (13,2)
≥ 1,0	138 (90,2)	66 (86,8)

Studie MEDALIST	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76
<i>Kardiovaskuläre Komorbiditäten (MACE), n (%)</i>		
Ja	47 (30,7)	23 (30,3)
Nein	105 (68,6)	53 (69,7)
<i>Komorbiditätsscore (Charlson Comorbidity Index)</i>		
Median (min; max)	2,0 (0; 8)	2,0 (0; 6)

¹⁾ ITT-Population: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

²⁾ Bezugspopulation stellen jene Patientinnen und Patienten dar, die mit ESA behandelt wurden: Luspaterceptarm: n = 148, Placeboarm: n = 70.

³⁾ Zeit seit Beendigung der ESA-Therapie war definiert als Anzahl Monate seit Ende der ESA-Therapie bis zum Tag der ersten Studienmedikation. Wenn Tag 1 der Studienmedikation nicht bekannt war, wurde auf Tag der Randomisierung zurückgegriffen.

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EK: Erythrozytenkonzentrat; ESA: Erythropoese-stimulierende Agenzien; G(M)-CSF: Granulozyten-(Makrophagen-)Kolonie stimulierender Faktor; MACE: Major adverse cardiac event (schwere kardiale Komplikation); MDS: Myelodysplastische Syndrome; IPSS-R: International Prognostic Scoring System - revised; ITT: Intention-to-Treat

Exposition mit der Studienmedikation

In Tabelle 11 sind Angaben zur Exposition mit der jeweiligen Studienmedikation dargestellt. Angaben zur Studienmedikation zwischen Woche 1 und 24 (primäre Behandlungsphase) waren in den Studienunterlagen nicht verfügbar. Die Angaben zur Exposition mit der jeweiligen Studienmedikation wurden lediglich für den Studienzeitraum bis zum 8. Mai 2018 berichtet.

Die Dauer der Exposition, die Anzahl Dosen und die kumulative Dosis an Studienmedikation war teils deutlich höher im Luspaterceptarm im Vergleich zum Placeboarm. Hinsichtlich der Dosisanpassungen wurden mehr Dosisverzögerungen bis zum 8. Mai 2018 bei Patientinnen und Patienten unter Luspatercept- als unter Placebogabe vorgenommen. Dosiserhöhungen traten häufiger im Placebo- als im Luspaterceptarm auf und Dosisreduktionen wurden keine im Placeboarm dokumentiert und nur wenige im Luspaterceptarm (n = 9; 5,9 %).

Tabelle 11: Exposition der Studienmedikation in der Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – Sicherheitspopulation¹⁾

Studie MEDALIST	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76
Studienwoche 24		
<i>Dauer der Exposition in Wochen</i>		
MW (SD)	k. A.	k. A.
Median (min; max)	k. A.	k. A.
<i>Anzahl Dosen (mg/Tag)</i>		
MW (SD)	k. A.	k. A.
Median (min; max)	k. A.	k. A.
<i>Mittlere Dauer der Zyklen in Tagen¹⁾</i>		
MW (SD)	k. A.	k. A.
Median (min; max)	k. A.	k. A.
<i>Kumulative Dosis (mg)</i>		
MW (SD)	k. A.	k. A.
Median (min; max)	k. A.	k. A.
<i>Dosisanpassungen</i>		

Studie MEDALIST	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76
Verzögerung, n (%)	k. A.	k. A.
Erhöhung, n (%)	k. A.	k. A.
von 1,0 auf 1,33 mg/kg	k. A.	k. A.
von 1,33 auf 1,75 mg/kg	k. A.	k. A.
Reduktion, n (%)	k. A.	k. A.
von 1,0 auf 0,8 mg/kg	k. A.	k. A.
von 0,8 auf 0,6 mg/kg	k. A.	k. A.
von 0,6 auf 0,45 mg/kg	k. A.	k. A.
Datenschnitt 8. Mai 2018 (Studienwoche unklar²⁾)		
<i>Dauer der Exposition in Wochen³⁾</i>		
MW (SD)	46,6 (24,1)	30,6 (15,2)
Median (min; max)	49,0 (6; 114)	24,0 (7; 89)
<i>Anzahl Dosen (mg/Tag)</i>		
MW (SD)	15,2 (8,1)	10,1 (5,0)
Median (min; max)	16,0 (2; 37)	8,0 (3; 30)
<i>Mittlere Dauer der Zyklen in Tagen⁴⁾</i>		
MW (SD)	21,7 (2,8)	21,0 (0,7)
Median (min; max)	21,0 (20; 43)	21,0 (17; 24)
<i>Kumulative Dosis (mg)</i>		
MW (SD)	1511,9 (935,9)	1102,3 (663,2)
Median (min; max)	1405,0 (151; 4587)	920,5 (226; 3796)
<i>Dosisanpassungen</i>		
Verzögerung, n (%)	63 (41,2)	9 (11,8)
Erhöhung, n (%)	118 (77,1)	71 (93,4)
von 1,0 auf 1,33 mg/kg	118 (77,1)	71 (93,4)
von 1,33 auf 1,75 mg/kg	90 (58,8)	63 (82,9)
Reduktion, n (%)	9 (5,9)	0
von 1,0 auf 0,8 mg/kg	9 (5,9)	0
von 0,8 auf 0,6 mg/kg	1 (0,7)	0
von 0,6 auf 0,45 mg/kg	0	0

¹⁾ Sicherheitspopulation: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

²⁾ Datenschnitt 8. Mai 2018 erfolgte, nachdem alle Patientinnen und Patienten Studienwoche 48 erreicht hatten oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.

³⁾ Berechnung: (Behandlungsende - Datum der 1. Dosis der Studienmedikation) / 7. Behandlungsende ist definiert als das Datum, an dem die letzte Dosis Studienmedikation verabreicht wurde + 20 Tage, Datum des Studienabbruchs oder Datum des Versterbens, je nachdem, was zuerst eintrat.

⁴⁾ Berechnung: (Behandlungsende - Datum der 1. Dosis der Studienmedikation) / Gesamtanzahl der erhaltenen Dosen Studienmedikation. Behandlungsende ist definiert als das Datum, an dem die letzte Dosis Studienmedikation verabreicht wurde + 20 Tage, Datum des Studienabbruchs oder Datum des Versterbens, je nachdem, was zuerst eintrat.

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; k. A.: keine Angabe; Min: Minimum; Max: Maximum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Begleitmedikation

Angaben zur Einnahme von Begleitmedikationen zwischen Studienwoche 1 und 24 (primäre Behandlungsphase) konnten in den Unterlagen des pU nicht identifiziert werden. Die Begleitmedikation wurde lediglich für den Studienzeitraum bis zum 8. Mai 2018 berichtet. In Tabelle 12 ist die Begleitmedikation nach ATC2-Level und Preferred Term abgebildet, wenn diese von

mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten eines Studienarms eingenommen wurde. Fast alle Patientinnen und Patienten erhielten während der Therapiephase Begleitmedikation. Mehr als die Hälfte der therapierten Personen erhielt Arzneimittel der Klasse Analgetika. Unterschiede von mindestens 10%-Punkten zwischen den Studienarmen zeigten sich für die ATC2-Level „Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken“, „Antibiotika zur systemischen Gabe“, „Medikamente gegen säurebedingte Störungen“ und „Medikamente gegen obstruktive Atemwegserkrankungen“. Diese Begleitmedikationen wurden von Patientinnen und Patienten im Luspaterceptarm häufiger verwendet als von Patientinnen und Patienten im Placeboarm.

Darstellungen zur Begleittherapie mit BSC, z. B. Art der Therapie, Anzahl und Häufigkeit der EK-Transfusionen, konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Tabelle 12: Begleitmedikation¹⁾ in der Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – Sicherheitspopulation²⁾

Studie MEDALIST ATC2-Level, n (%)³⁾ Preferred Term, n (%)³⁾	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76
Studienwoche 24		
Mind. 1 Begleitmedikation	k. A.	k. A.
Datenschnitt 8. Mai 2018 (Studienwoche unklar³⁾)		
Mind. 1 Begleitmedikation	151 (98,7)	72 (94,7)
Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken	47 (30,7)	14 (18,4)
Alle anderen Heilmittel	74 (48,4)	37 (48,7)
Deferasirox	66 (43,1)	33 (43,4)
Analgetika	79 (51,6)	38 (50,0)
Paracetamol	59 (38,6)	27 (35,5)
Antianämische Präparate	37 (24,2)	19 (25,0)
Folsäure	29 (19,0)	15 (19,7)
Antibiotika zur systemischen Gabe	80 (52,3)	27 (35,5)
Amoxicillin	14 (9,2)	9 (11,8)
Augmentin	17 (11,1)	9 (11,8)
Ciprofloxacin	24 (15,7)	6 (7,9)
Antidiarrhoika, intestinale entzündungshemmende/antiinfektiöse Wirkstoffe	16 (10,5)	5 (6,6)
Präparate gegen Gicht	29 (19,0)	11 (14,5)
Allopurinol	28 (18,3)	8 (10,5)
Antihistaminika zur systemischen Gabe	18 (11,8)	7 (9,2)
Antiinflammatorische und antirheumatische Präparate	37 (24,2)	20 (26,3)
Ibuprofen	16 (10,5)	6 (7,9)
Antithrombotische Wirkstoffe	52 (34,0)	29 (38,2)
Acetylsalicylsäure	24 (15,7)	18 (23,7)

Studie MEDALIST ATC2-Level, n (%)³⁾ Preferred Term, n (%)³⁾	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76
Beta-Rezeptoren-Blocker	42 (27,5)	16 (21,1)
Calciumkanal-Blocker	19 (12,4)	4 (5,3)
Kardiale Therapien	20 (13,1)	9 (11,8)
Kortikosteroide zur systemischen Gabe	35 (22,9)	15 (19,7)
Kortikosteroide, topische Präparate	16 (10,5)	2 (2,6)
Diuretika	56 (36,6)	21 (27,6)
Furosemid	47 (30,7)	18 (23,7)
Medikamente gegen säurebedingte Störungen	70 (45,8)	26 (34,2)
Omeprazol	29 (19,0)	9 (11,8)
Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat	12 (7,8)	8 (10,5)
Medikamente gegen Obstipation	22 (14,4)	11 (14,5)
Medikamente gegen funktionelle gastrointestinale Störungen	16 (10,5)	3 (3,9)
Medikamente gegen obstruktive Atemwegserkrankungen	29 (19,0)	6 (7,9)
Medikamente gegen Diabetes	36 (23,5)	12 (15,8)
Lipidmodifizierende Mittel	26 (17,0)	13 (17,1)
Mineralstoffzusätze	34 (22,2)	14 (18,4)
Ophthalmologika	16 (10,5)	9 (11,8)
Psychoanaleptika	35 (22,9)	11 (14,5)
Psycholeptika	45 (29,4)	15 (19,7)
Schilddrüsenmedikamente	18 (11,8)	5 (6,6)
Urologika	27 (17,6)	10 (13,2)
Vitamine	38 (24,8)	21 (27,6)
Colecalziferol	19 (12,4)	7 (9,2)

¹⁾ Begleitmedikation ist definiert als Medikamente, die ab dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis 42 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder dem Ende der Behandlung (EOT) eingenommen wurden, je nachdem, was später eintritt. Dazu gehören alle Medikamente, die vor dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation begonnen und am oder nach dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation fortgesetzt wurden. ATC2-Level und Preferred Term (PT) werden WHO-kodiert.

²⁾ Sicherheitspopulation: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

³⁾ Studienteilnehmende werden nur einmal für mehrere Begleitmedikationen gezählt, die innerhalb des PT oder ATC2-Levels gemeldet wurden.

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; k. A.: keine Angabe; PT: Preferred Term

Die Eisenchelatherapie wurde nicht als Begleitmedikation berichtet. Angaben zur Eisenchelateinnahme während der Studie sind in Tabelle 13 abgebildet. Auch hier sind keine Angaben zur Eisenchelatherapie für die primäre Behandlungsphase (bis Studienwoche 24) verfügbar. Die verfügbaren Auswertungen beziehen sich auf die Studienphase bis zum Datenschnitt 8. Mai 2018. Eisenchelate wurden zu Baseline nur von ca. der Hälfte der Testpersonen eingenommen. Im Verlauf der Studie änderte sich die Eisenchelateinnahme in beiden Armen nur bei wenigen Patientinnen und Patienten. Unterschiede in der Veränderung der

Eisenchelateinnahme (Abbruch/Beginn der Eisenchelateinnahme) zwischen den Studienarmen waren nicht sichtbar.

Tabelle 13: Eisenchelateinnahme in der Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – ITT-Population¹⁾

Studie MEDALIST	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76
Studienwoche 24		
<i>Eisenchelateinnahme zu Baseline, n</i>	71	40
Eisenchelateinnahme während Woche 1 bis 24, n (%)	k. A.	k. A.
Keine Eisenchelateinnahme während Woche 1 bis 24, n (%)	k. A.	k. A.
<i>Keine Eisenchelateinnahme zu Baseline, n</i>	82	36
Eisenchelateinnahme während Woche 1 bis 24, n (%)	k. A.	k. A.
Keine Eisenchelateinnahme während Woche 1 bis 24, n (%)	k. A.	k. A.
Datenschnitt 8. Mai 2018 (Studienwoche unklar²⁾)		
<i>Eisenchelateinnahme zu Baseline, n</i>	71	40
Eisenchelateinnahme zwischen Woche 1 und 8. Mai 2018, n (%)	64 (90,1)	32 (80,0)
Keine Eisenchelateinnahme zwischen Woche 1 und 8. Mai 2018, n (%)	7 (9,9)	8 (20,0)
<i>Keine Eisenchelateinnahme zu Baseline, n</i>	82	36
Eisenchelateinnahme zwischen Woche 1 und 8. Mai 2018, n (%)	9 (11,0)	4 (11,1)
Keine Eisenchelateinnahme zwischen Woche 1 und 8. Mai 2018, n (%)	73 (89,0)	32 (88,9)

¹⁾ ITT-Population: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

²⁾ Datenschnitt 8. Mai 2018 erfolgte, nachdem alle Patientinnen und Patienten Studienwoche 48 erreicht hatten oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe

Folgetherapien

Angaben zu Folgetherapien während der primären Behandlungsphase konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Zum Datenschnitt 8. Mai 2018 lagen keine deskriptiven Auswertungen der Folgetherapien vor. Die Angaben zu Folgetherapien beschränkten sich auf folgende Informationen: Bis zum Datenschnitt am 8. Mai 2018 begannen 23 der 153 Patientinnen und Patienten (15 %) und 22 der 76 Patientinnen und Patienten im Luspatercept- bzw. Placeboarm Folgetherapien zur Behandlung des MDS. Dabei stellten Azacitidin, Epoetin, Lenalidomid und Daratumumab häufig eingesetzte Folgetherapien dar.

Protokollverletzungen

Angaben zu Protokollverletzungen und Protokollabweichungen zwischen Studienwoche 1 und 24 (primäre Behandlungsphase) konnten in den Unterlagen des pU nicht identifiziert werden. Die Protokollverletzungen und Protokollabweichungen wurden lediglich für den Studienzeitraum bis zum 8. Mai 2018 berichtet (siehe Tabelle 14). Protokollabweichungen wurden bis zu diesem Zeitpunkt bei fast allen Patientinnen und Patienten der Studie MEDALIST dokumentiert. Ein Großteil ist dabei auf fehlende Visiten oder Erhebungen/Prozeduren oder Aspekte des Prüfmedikaments zurückzuführen. Protokollverletzungen sind bei ca. jeder 10. Testperson aufgetreten, etwas häufiger im Luspatercept- als im Placeboarm. Verletzungen der Einschlusskriterien und GCP machen hierbei den Hauptanteil der Protokollverletzungen in beiden Studienarmen aus.

Tabelle 14: Angaben Protokollabweichungen und Protokollverletzungen in der Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – ITT-Population¹⁾

Studie MEDALIST	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76
Studienwoche 24		
<i>Mind. eine Protokollverletzung, n (%)</i>	k. A.	k. A.
Verletzung Einschlusskriterium	k. A.	k. A.
Entwicklung eines Abbruchkriteriums, aber Studienmedikation nicht beendet	k. A.	k. A.
Aspekte des Prüfmedikaments	k. A.	k. A.
Begleitmedikation und/oder Begleitprozedur	k. A.	k. A.
Fehlende Visite oder Erhebung/Prozedur	k. A.	k. A.
Verletzung GCP	k. A.	k. A.
<i>Mind. eine Protokollabweichung, n (%)</i>		
Verletzung Einschlusskriterium	k. A.	k. A.
Entwicklung eines Abbruchkriteriums, aber Studienmedikation nicht beendet	k. A.	k. A.
Aspekte des Prüfmedikaments	k. A.	k. A.
Begleitmedikation und/oder Begleitprozedur	k. A.	k. A.
Fehlende Visite oder Erhebung/Prozedur	k. A.	k. A.
Visite oder Erhebung/Prozedur nicht innerhalb vorgesehenem Zeitfenster	k. A.	k. A.
Problem mit Einverständniserklärung	k. A.	k. A.
Verletzung GCP	k. A.	k. A.
Andere Gründe	k. A.	k. A.
Datenschnitt 8. Mai 2018 (Studienwoche unklar²⁾)		
<i>Mind. eine Protokollverletzung, n (%)</i>	24 (15,7)	7 (9,2)
Verletzung Einschlusskriterium	9 (5,9)	3 (3,9)
Entwicklung eines Abbruchkriteriums, aber Studienmedikation nicht beendet	2 (1,3)	0
Aspekte des Prüfmedikaments	6 (3,9)	0
Begleitmedikation und/oder Begleitprozedur	1 (0,7)	0
Fehlende Visite oder Erhebung/Prozedur	0	1 (1,3)
Verletzung GCP	8 (5,2)	3 (3,9)
<i>Mind. eine Protokollabweichung, n (%)</i>	150 (98,0)	72 (94,7)
Verletzung Einschlusskriterium	2 (1,3)	6 (7,9)
Entwicklung eines Abbruchkriteriums, aber Studienmedikation nicht beendet	4 (2,6)	0
Aspekte des Prüfmedikaments	89 (58,2)	34 (44,7)
Begleitmedikation und/oder Begleitprozedur	1 (0,7)	0
Fehlende Visite oder Erhebung/Prozedur	142 (92,8)	71 (93,4)
Visite oder Erhebung/Prozedur nicht innerhalb vorgesehenem Zeitfenster	61 (39,9)	31 (40,8)
Problem mit Einverständniserklärung	75 (49,0)	33 (43,4)
Verletzung GCP	24 (15,7)	13 (17,1)
Andere Gründe	27 (17,6)	12 (15,8)

¹⁾ ITT-Population: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

²⁾ Datenschnitt 8. Mai 2018 erfolgte, nachdem alle Patientinnen und Patienten Studienwoche 48 erreicht hatten oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; GCP: Good clinical practice (gute klinische Praxis); ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe

3.2 Mortalität

Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie MEDALIST sind in der Tabelle 15 dargestellt. Über eine mediane Beobachtungszeit von mehr als einem Jahr sind unter Luspaterceptbehandlung 12 Personen (7,8 %) und unter Placebo 9 Personen (11,8 %) bis zum Datenschnitt am 8. Mai 2018 verstorben. Das Hazard Ratio beträgt 0,76 [95%-KI 0,32; 1,83] und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Tabelle 15: Gesamtüberleben in der Studie MEDALIST Datenschnitt 8. Mai 2018 – ITT-Population¹⁾

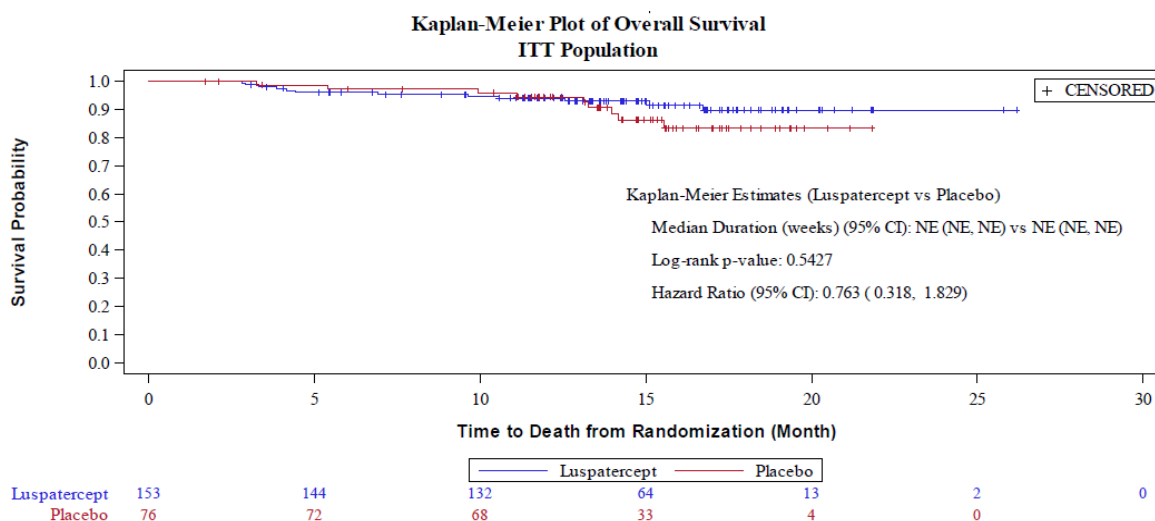
Studie MEDALIST ¹⁾	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76
Beobachtungszeit für Gesamtüberleben (Monate)		
Median (min; max)	13,9 (2,8; 26,2)	14,3 (1,7; 21,8)
Gesamtüberleben		
Todesfälle, n (%)	12 (7,8)	9 (11,8)
Zensurierungen, n (%) lebend	141 (92,2) 141 (92,2)	67 (88,2) 67 (88,2)
Überlebensdauer in Monaten, Median [95%-KI]	n. b.	n. b.
HR [95%-KI]; p-Wert (2-seitig) ²⁾	0,763 [0,318; 1,829]; 0,54	

¹⁾ ITT-Population: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

²⁾ HR berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Transfusionslast (≥ 6 EK-Einheiten / 8 Wochen vs. < 6 EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Risikoscore (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär) als Co-Variablen.

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar

Die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier der Studie MEDALIST sind in Abbildung 4 dargestellt. Insgesamt traten im Beobachtungszeitraum nur wenige Ereignisse auf. Die Überlebenskurven unterscheiden sich nicht deutlich zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Ab Studienmonat 15 treten viele Zensurierungen auf, sodass ab diesem Zeitpunkt die Kaplan-Meier-Kurven keine sicheren Aussagen zulassen.



Overall Survival is calculated as the time from randomization to death of any cause. Overall Survival is censored at the last date that the subject was known to be alive for subjects who were alive at the time of analysis and for subjects who discontinued from the study or were lost to follow-up. Log-rank test is used to compare Luspatercept and placebo.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – ITT-Population

3.3 Morbidität

Transfusionsfreiheit

Transfusionsfreiheit von 24 Wochen wurde in der Studie MEDALIST von 20 Patientinnen und Patienten (13,1 %) unter Luspaterceptbehandlung und von einer Person (1,3 %) unter Placebobehandlung erreicht (siehe Tabelle 16). Die Chance (OR), eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen zu erreichen, ist im Luspaterceptarm 10,19-fach höher [95%-KI 1,47; 70,59] als im Placeboarm. Risikoverhältnisse berechnet als stratifiziertes RR wurden vom pU nicht vorgelegt.

Tabelle 16: Transfusionsfreiheit von mind. 24 Wochen zwischen Studienwoche 1 bis 24; Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – ITT-Population¹⁾

Studie MEDALIST	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76
Transfusionsfreiheit \geq 24 Wochen, n (%)	20 (13,1)	1 (1,3)
OR ²⁾ (Luspatercept vs. Placebo) [95%-KI] ³⁾ p-Wert ⁴⁾	10,19 [1,47; 70,59] 0,003	
RR (Luspatercept vs. Placebo) [95%-KI] ⁵⁾ p-Wert	k. A.	

¹⁾ ITT-Population: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

²⁾ Das OR kann insbesondere bei Ereignisraten, wie sie in der Studie auftreten, nicht als Approximation des RR angesehen werden.

³⁾ Berechnung erfolgte stratifiziert nach Stratifizierungsfaktoren Transfusionslast (\geq 6 EK-Einheiten / 8 Wochen vs. $<$ 6 EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Risikoscore (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär) mittels Normal-Approximation.

⁴⁾ Berechnung basiert auf stratifiziertem CMH-Test.

⁵⁾ Auswertungen zum RR (Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC) unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren (Transfusionslast (\geq 6 EK-Einheiten / 8 Wochen vs. $<$ 6 EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Risikoscore (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär)) liegen nicht vor.

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio/Relatives Risiko

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Die Rücklaufquoten während der primären Behandlungsphase des Instruments EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 17 dargestellt. Insgesamt ist der Rücklauf zu allen Messzeitpunkten in beiden Studienarmen über 70 % der ITT-Population.

Tabelle 17: Rücklauf ausgefüllter EORTC-QLQ-C30-Fragebögen zwischen Studienwoche 1 bis 24; Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – ITT-Population¹⁾

Studie MEDALIST	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76
Baseline (Zyklus 1), n (% ¹⁾)	150 (98,0)	76 (100)
Woche 7 (Zyklus 3), n (% ¹⁾)	136 (88,9)	70 (92,1)
Woche 13 (Zyklus 5), n (% ¹⁾)	132 (86,3)	66 (86,8)
Woche 19 (Zyklus 7), n (% ¹⁾)	112 (73,2)	60 (78,9)
Woche 24, n (% ¹⁾)	112 (73,2)	54 (71,1)

¹⁾ ITT-Population: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

Abkürzungen: BSC: best supportive care; ITT: Intention-to-treat

In Tabelle 18 sind die Responderaten zwischen Baseline und Woche 24 (primäre Behandlungsphase) in den beiden Studienarmen der Studie MEDALIST dargestellt. Verbesserungen wiesen je nach Symptomskala bzw. -item zwischen 10 und 40 % der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Studienarmen auf. Die relativen Anteile der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung unterscheiden sich zwischen den Studienarmen um weniger als 10%-Punkte für alle Symptomskalen bzw. -items bis auf die Symptomskala Fatigue. Im Luspaterceptarm zeigte ein geringerer Anteil (n = 32; 29,1 %) eine Verbesserung in der primären Behandlungsphase als im Placeboarm (n = 24; 44,4 %). Adäquate relative Effektschätzer sind nicht verfügbar. Auswertungen zur Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 waren als Responderanalysen geplant, wobei das OR inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert mittels CMH unter Beachtung der Stratifizierungsfaktoren berechnet werden sollte. Es waren Auswertungen sowohl für Verbesserung als auch Verschlechterung um 10 Punkte vorgesehen. In den Studienunterlagen sind jedoch weder OR mit korrespondierenden 95%-Konfidenzintervallen oder p-Werte unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren noch Analysen für die Verschlechterung der Symptomatik identifizierbar.

Tabelle 18: Responderanalysen zur Verbesserung der Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 zwischen Studienwoche 1 bis 24; Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – HRQoL-Population¹⁾

Studie MEDALIST	Luspatercept + BSC	Placebo + BSC	RR [95%-KI]⁴⁾
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen bzw. -items	n^{2)/N³⁾ (%)}	n^{2)/N³⁾ (%)}	p-Wert
Fatigue	32/110 (29,1)	24/54 (44,4)	k. A.
Übelkeit und Erbrechen	17/111 (15,3)	5/54 (9,3)	k. A.
Schmerz	25/110 (22,7)	14/54 (25,9)	k. A.
Dyspnoe	24/107 (22,4)	16/54 (29,6)	k. A.
Appetitverlust	22/110 (20,0)	9/53 (17,0)	k. A.
Schlaflosigkeit	28/109 (25,7)	18/54 (33,3)	k. A.
Obstipation	31/111 (27,9)	13/53 (24,5)	k. A.
Diarrhö	11/111 (9,9)	6/53 (11,3)	k. A.
Finanzielle Schwierigkeiten	13/109 (11,9)	9/53 (17,0)	k. A.

¹⁾ HRQoL-Population: Luspatercept + BSC: n = 149; Placebo + BSC: n = 76

²⁾ Responder gemäß einer Verbesserung der Symptomatik um 10 Punkte zw. Baseline und Woche 24.

³⁾ Bezugsgröße ist die Anzahl Patientinnen und Patienten mit einer Angabe zur Woche 24.

⁴⁾ Auswertungen zum RR (Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC) unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren (Transfusionslast (≥ 6 EK-Einheiten / 8 Wochen vs. < 6 EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Risikoscore (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär)) liegen nicht vor.

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module; HRQoL-Population: Health-related Quality of Life-Population; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Responder; N: Bezugsgröße; RR: Risk Ratio/Relatives Risiko

Hospitalisierung

In Tabelle 19 sind die Ergebnisse zum Endpunkt Hospitalisierung in der primären Behandlungsphase der Studie MEDALIST dargestellt. In beiden Studienarmen unterscheidet sich der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Hospitalisierung jeglicher Ursache nicht. Auch die Gründe der Hospitalisierung und Hospitalisierungen aufgrund von UE und/oder Transfusionen

weisen zwischen Studienwoche 1 bis 24 keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Studienarmen auf.

Tabelle 19: Hospitalisierung zwischen Studienwoche 1 bis 24; Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – ITT-Population¹⁾

Studie MEDALIST	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76	OR ²⁾ [95%-KI] ³⁾ p-Wert ⁴⁾	RR [95%-KI] ⁵⁾ p-Wert
Personen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache, n ⁶⁾ (%)	34 (22,2)	17 (22,4)	0,99 [0,50; 1,95] 0,977	k. A.
Gründe für Hospitalisierungen ⁷⁾ , n ⁶⁾ (%)				
UE				
Elektive Behandlung einer bereits bestehenden Erkrankung	30 (19,6)	13 (17,1)		
Nicht Protokollbedingte Untersuchung	1 (0,7)	3 (3,9)		
Behandlung geplant vor Gabe	1 (0,7)	2 (2,6)		
Einverständniserklärung	2 (1,3)	0		
Protokollbedingte Behandlung	1 (0,7)	0		
Soziale, technische oder praktische Gründe in Abwesenheit eines UE	0	1 (1,3)		-
Transfusion				
Personen mit Hospitalisierungen aufgrund UE und/oder Transfusionen, n ²⁾ (%)	30 (19,6)	13 (17,1)	1,19 [0,57; 2,47] 0,638	k. A.

¹⁾ ITT-Population: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

²⁾ Das OR kann insbesondere bei Ereignisraten, wie sie in der Studie auftreten, nicht als Approximation des RR angesehen werden.

³⁾ Berechnung erfolgte stratifiziert nach Stratifizierungsfaktoren Transfusionslast (≥ 6 EK-Einheiten / 8 Wochen vs. < 6 EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Risikoscore (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär) mittels Normal-Approximation.

⁴⁾ Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten CMH-Test.

⁵⁾ Auswertungen zum RR (Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC) unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren (Transfusionslast (≥ 6 EK-Einheiten / 8 Wochen vs. < 6 EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Risikoscore (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär)) liegen nicht vor.

⁶⁾ Eine Person konnte wegen mehrerer Gründe hospitalisiert werden.

⁷⁾ Anteil Patientinnen und Patienten mit mind. einer Hospitalisierung zwischen Baseline und Woche 24. Die Aufsummierung der Hospitalisierungsgründe übersteigt die Anzahl an Personen mit Hospitalisierung. Es ist unklar, ob dies darauf zurückzuführen ist, dass eine Person zu einem Zeitpunkt wegen mehrerer Gründe hospitalisiert werden konnte oder ob Mehrfachhospitalisierungen der gleichen Person gezählt wurden oder ob beides möglich war.

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio/Relatives Risiko; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

3.4 Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Die Rücklaufquoten des Instruments EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 17 dargestellt (siehe Symptomatik EORTC QLQ-C30). Wie beim Endpunkt Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 waren auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 Responderanalysen zu Verbesserungen und Verschlechterungen geplant. Die geplanten Auswertungen (OR inkl. 95%-Konfidenzintervalle und p-Werte berechnet mittels CMH unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren) waren für die gesundheitsbezogene

Lebensqualität ebenfalls nicht in den Studienunterlagen identifizierbar. Für die Nutzenbewertung können lediglich die relativen Anteile der Responder mit einer Verbesserung dargestellt werden (siehe Tabelle 20). Der Anteil Responder bewegt sich je nach Funktionsskala und Studienarm zwischen 16 % und 33 %. Die relativen Häufigkeiten der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der primären Behandlungsphase unterschieden sich um weniger als 10%-Punkte zwischen den Studienarmen. In der Skala körperliche Funktion zeigte sich jedoch ein Unterschied für die Verbesserung von mehr als 10%-Punkten zuungunsten der Therapie mit Luspatercept im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 20: Responderanalysen zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 zwischen Studienwoche 1 bis 24; Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – HRQoL-Population¹⁾

Studie MEDALIST¹⁾ EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, Gesamteinschätzung	Luspatercept + BSC n²⁾/N³⁾ (%)	Placebo + BSC n²⁾/N³⁾ (%)	RR [95%-KI]⁴⁾ p-Wert
Körperliche Funktion	25/111 (22,5)	18/54 (33,3)	k. A.
Rollenfunktion	30/111 (27,0)	18/54 (33,3)	k. A.
Emotionale Funktion	18/111 (16,2)	11/53 (20,8)	k. A.
Kognitive Funktion	29/111 (26,1)	14/53 (26,4)	k. A.
Soziale Funktion	26/111 (23,4)	16/53 (30,2)	k. A.
Gesamteinschätzung	31/111 (27,9)	12/53 (22,6)	k. A.

¹⁾ HRQoL-Population: Luspatercept + BSC: n = 149; Placebo + BSC: n = 76

²⁾ Responder gemäß einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 10 Punkte zw. Baseline und Woche 24.

³⁾ Bezugsgröße ist die Anzahl Patientinnen und Patienten mit einer Angabe zur Woche 24.

⁴⁾ Auswertungen zum RR (Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC) unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren (Transfusionslast (≥ 6 EK-Einheiten / 8 Wochen vs. < 6 EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Risikoscore (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär)) liegen nicht vor.

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module; HRQoL-Population: Health-related Quality of Life-Population; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Responder; N: Bezugsgröße; RR: Risk Ratio/Relatives Risiko

3.5 Sicherheit

Sicherheit wurde während der Therapiephase kontinuierlich bis 42 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation beobachtet. Da zu Woche 25 die Beurteilung des klinischen Nutzens erfolgte und ein Teil der Patientinnen und Patienten die Studienmedikation abbrach, wurde auch die Nachbeobachtung bezüglich der Sicherheit spätestens 42 Tage nach der Woche-25-Visite für die Therapieabbrecher beendet. Vor diesem Hintergrund sind verlässliche Vergleiche zwischen den Studienarmen bzgl. Sicherheit nur im Zeitraum der primären Therapiephase (bis Studienwoche 24) möglich.

Angaben zur Exposition gegenüber der Studienmedikation als auch gegenüber der Therapie mit BSC liegen lediglich für den Studienzeitraum bis zum 8. Mai 2018 vor. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten alle Patientinnen und Patienten bereits Studienwoche 48 erreicht oder die Studienteilnahme vorab abgebrochen. Angaben zur Exposition gegenüber der Studienmedikation und der Therapie mit BSC während der primären Behandlungsphase (bis Studienwoche 24), wie sie für die Interpretation der Ergebnisse zur Sicherheit erforderlich wären, konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

In Tabelle 21 findet sich die zusammenfassende Darstellung der Sicherheitsereignisse in der Studie MEDALIST. Bezüglich der relativen Anteile traten im Interventionsarm mehr SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf als im Vergleichsarm. UE mit einem CTCAE-Schweregrad von mindestens 3 traten gleich häufig in beiden Studienarmen auf. Die Chance (OR), ein UE des Schweregrades ≥ 3 , SUE oder UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, zu erleiden, ist im Luspaterceptarm nicht statistisch signifikant unterschiedlich zum Placeboarm. Risikoverhältnisse berechnet als stratifiziertes RR wurden vom pU nicht vorgelegt.

Tabelle 21: Zusammenfassung der UE während Woche 1 bis 24 in der Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 –Sicherheitspopulation¹⁾

Personen mit mindestens einem ...n (%) ¹⁾	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76	OR ²⁾ [95%-KI] ³⁾ p-Wert	RR [95%-KI] ⁴⁾ p-Wert
UE	145 (94,8)	70 (92,1)		
UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3	54 (35,3)	27 (35,5)	0,99 [0,56; 1,76] 0,97	k. A.
SUE	40 (26,1)	16 (21,1)	1,33 [0,69; 2,57] 0,40	k. A.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ⁶⁾	12 (7,8)	4 (5,3)	1,53 [0,48; 4,92] 0,47	k. A.

¹⁾ Sicherheitspopulation: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

²⁾ Das OR kann insbesondere bei Ereignisraten, wie sie in der Studie auftreten, nicht als Approximation des RR angesehen werden.

³⁾ OR (Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC) mit 95%-KI und p-Wert wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

⁴⁾ Auswertungen zum RR (Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC) unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren (Transfusionslast (≥ 6 EK-Einheiten / 8 Wochen vs. < 6 EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Risikoscore (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär)) liegen nicht vor.

⁵⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

⁶⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten inakzeptabler UE, fehlender Wirksamkeit oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Mögliche Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit eingeschränkt ist.

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio/Relatives Risiko; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades

In der Studie MEDALIST traten bis Studienwoche 24 UE jeglichen Schweregrades am häufigsten in den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Gastrointestinale Erkrankungen“ auf. Unterschiede von mindestens 10%-Punkten zwischen den Studienarmen zeigten sich für SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Gastrointestinale Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ sowie im PT „Asthenie“. Statistisch signifikante Unterschiede im Chancenverhältnis (OR) zuungunsten der Therapie mit Luspatercept im Vergleich zu Placebo zeigten sich für die SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ und in den PT „Asthenie“ und „Schwindelgefühl“. In der SOC „Augenerkrankungen“ lag der p-Wert vor Rundung knapp unter 0,05, jedoch schloss das 95%-KI des Chancenverhältnisses die 1 ein und war demnach nicht statistisch signifikant.

Tabelle 22: Personen mit UE zwischen Studienwoche 1 bis 24 mit Inzidenz $\geq 10\%$ bzw. $\geq 1\%$ und ≥ 10 Personen mit Ereignis in einem Behandlungsarm, Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – Sicherheitspopulation¹⁾

MedDRA Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76	OR ²⁾ [95%-KI] ³⁾ p-Wert	RR [95%-KI] ⁴⁾ p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	92 (60,1)	36 (47,4)	1,68 [0,96; 2,92] 0,07	k. A.
Asthenie	28 (18,3)	6 (7,9)	2,61 [1,03; 6,62] 0,04	k. A.
Ermüdung	31 (20,3)	9 (11,8)	1,89 [0,85; 4,21] 0,12	k. A.
Fieber	10 (6,5)	5 (6,6)	0,99 [0,33; 3,01] 0,99	k. A.
Ödem peripher	18 (11,8)	11 (14,5)	0,79 [0,35; 1,76] 0,56	k. A.
Herzerkrankungen	32 (20,9)	11 (14,5)	1,56 [0,74; 3,30] 0,24	k. A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	22 (14,4)	15 (19,7)	0,68 [0,33; 1,41] 0,30	k. A.
Gefäßerkrankungen	28 (18,3)	9 (11,8)	1,67 [0,74; 3,74] 0,21	k. A.
Hypertonie	10 (6,5)	5 (6,6)	0,99 [0,33; 3,01] 0,99	k. A.
Untersuchungen	26 (17,0)	10 (13,2)	1,35 [0,61; 2,97] 0,45	k. A.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	22 (14,4)	12 (15,8)	0,90 [0,42; 1,92] 0,78	k. A.
Anämie	10 (6,5)	5 (6,6)	0,99 [0,33; 3,01] 0,99	k. A.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19 (12,4)	12 (15,8)	0,76 [0,35; 1,65] 0,48	k. A.
Sturz	11 (7,2)	5 (6,6)	1,10 [0,37; 3,29] 0,87	k. A.
Gastrointestinale Erkrankungen	78 (51,0)	25 (32,9)	2,12 [1,20; 3,77] 0,01	k. A.
Diarrhö	24 (15,7)	6 (7,9)	2,17 [0,85; 5,56] 0,10	k. A.
Obstipation	14 (9,2)	6 (7,9)	1,18 [0,43; 3,19] 0,75	k. A.
Übelkeit	23 (15,0)	6 (7,9)	2,06 [0,80; 5,31] 0,13	k. A.

MedDRA Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76	OR ²⁾ [95%-KI] ³⁾ p-Wert	RR [95%-KI] ⁴⁾ p-Wert
Psychiatrische Erkrankungen	21 (13,7)	7 (9,2)	1,57 [0,64; 3,87] 0,33	k. A.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (12,4)	7 (9,2)	1,40 [0,56; 3,49] 0,47	k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	57 (37,3)	26 (34,2)	1,14 [0,64; 2,03] 0,65	k. A.
Infektion der oberen Atemwege	10 (6,5)	2 (2,6)	2,59 [0,55; 12,12] 0,21	k. A.
Augenerkrankungen	12 (7,8)	1 (1,3)	6,38 [0,81; 50,04] 0,05	k. A.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen	52 (34,0)	27 (35,5)	0,93 [0,52; 1,66] 0,82	k. A.
Myalgie	10 (6,5)	5 (6,6)	0,99 [0,33; 3,01] 0,99	k. A.
Rückenschmerzen	21 (13,7)	5 (6,6)	2,26 [0,82; 6,25] 0,11	k. A.
Erkrankungen des Nervensystems	60 (39,2)	17 (22,4)	2,24 [1,19; 4,20] 0,01	k. A.
Kopfschmerz	21 (13,7)	5 (6,6)	2,26 [0,82; 6,25] 0,11	k. A.
Schwindelgefühl	23 (15,0)	4 (5,3)	3,18 [1,06; 9,57] 0,03	k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	50 (32,7)	21 (27,6)	1,27 [0,69; 2,33] 0,44	k. A.
Dyspnoe	18 (11,8)	4 (5,3)	2,40 [0,78; 7,36] 0,12	k. A.
Husten	20 (13,1)	8 (10,5)	1,28 [0,54; 3,05] 0,58	k. A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	42 (27,5)	16 (21,1)	1,42 [0,74; 2,73] 0,30	k. A.

¹⁾ Sicherheitspopulation: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

²⁾ Das OR kann insbesondere bei Ereignisraten, wie sie in der Studie auftreten, nicht als Approximation des RR angesehen werden.

³⁾ OR (Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC) mit 95%-KI und p-Wert wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

⁴⁾ Auswertungen zum RR (Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC) unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren (Transfusionslast (≥ 6 EK-Einheiten / 8 Wochen vs. < 6 EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Risikoscore (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär)) liegen nicht vor.

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio/Relatives Risiko; UE: Unerwünschte(s) Ereignisse

Schwere Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3

In Tabelle 23 sind UE des CTCAE-Grades ≥ 3 in der primären Behandlungsphase (bis Studienwoche 24) dargestellt. Die relativen Häufigkeiten betragen in beiden Studienarmen für alle UE des CTCAE-Grades ≥ 3 weniger als 10 % mit Ausnahme der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, die im Placeboarm bei 8 Personen (10,5 %) auftraten. Es zeigten sich keine deutlichen Unterschiede in den relativen Häufigkeiten zwischen den Studienarmen. Das Chancenverhältnis (OR) ist für den Vergleich zwischen Verum- und Kontrollarm für kein SOC oder PT statistisch signifikant. In der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ lag der p-Wert unter 0,05, jedoch schloss das 95%-KI des Chancenverhältnisses die 1 ein und war demnach nicht statistisch signifikant.

Tabelle 23: Personen mit UE CTCAE-Grad ≥ 3 zwischen Studienwoche 1 bis 24 mit Inzidenz ≥ 5 % mit Ereignis in einem Behandlungsarm, Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – Sicherheitspopulation¹⁾

MedDRA Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76	OR ²⁾ [95%-KI] ³⁾ p-Wert	RR [95%-KI] ⁴⁾ p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (8,5)	8 (10,5)	0,79 [0,31; 1,99] 0,62	k. A.
Anämie	9 (5,9)	4 (5,3)	1,13 [0,34; 3,78] 0,85	k. A.
Neutropenie	5 (3,3)	5 (6,6)	0,48 [0,13; 1,71] 0,25	k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (9,2)	7 (9,2)	0,99 [0,38; 2,57] 0,99	k. A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (7,8)	3 (3,9)	2,07 [0,57; 7,57] 0,26	k. A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (7,8)	3 (3,9)	2,07 [0,57; 7,57] 0,26	k. A.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (5,2)	3 (3,9)	1,34 [0,35; 5,21] 0,67	k. A.
Erkrankungen des Nervensystems	8 (5,2)	0⁵⁾	8,94 [0,51; 156,94] 0,04	k. A.

¹⁾ Sicherheitspopulation: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

²⁾ Das OR kann insbesondere bei Ereignisraten, wie sie in der Studie auftreten, nicht als Approximation des RR angesehen werden.

³⁾ OR (Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC) mit 95%-KI und p-Wert wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

⁴⁾ Auswertungen zum RR (Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC) unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren (Transfusionslast (≥ 6 EK-Einheiten / 8 Wochen vs. < 6 EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Risikoscore (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär)) liegen nicht vor.

⁵⁾ Nullzellenkorrektur zur Berechnung der Effektschätzer wurde durchgeführt.

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio/Relatives Risiko; UE: Unerwünschte(s) Ereignisse

SUE

SUE mit einer relativen Häufigkeit von 5 % in der primären Behandlungsphase (bis Studienwoche 24) traten in der Studie MEDALIST in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (siehe Tabelle 24) auf. Der Unterschied in der relativen Häufigkeit zwischen den Studienarmen war nicht stark ausgeprägt und das Chancenverhältnis (OR) für den Vergleich Luspatercept gegenüber der Placebobehandlung war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 24: Personen mit SUE zwischen Studienwoche 1 bis 24 mit Inzidenz \geq 5 % mit Ereignis in einem Behandlungsarm, Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – Sicherheitspopulation¹⁾

MedDRA Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76	OR ²⁾ [95%-KI] ³⁾ p-Wert	RR [95%-KI] ⁴⁾ p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (9,2)	8 (10,5)	0,86 [0,34; 2,14] 0,74	k. A.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (5,2)	3 (3,9)	1,34 [0,35; 5,21] 0,67	k. A.

¹⁾ Sicherheitspopulation: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

²⁾ Das OR kann insbesondere bei Ereignisraten, wie sie in der Studie auftreten, nicht als Approximation des RR angesehen werden.

³⁾ OR (Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC) mit 95%-KI und p-Wert wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

⁴⁾ Auswertungen zum RR (Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC) unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren (Transfusionslast (\geq 6 EK-Einheiten / 8 Wochen vs. $<$ 6 EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Risikoscore (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär)) liegen nicht vor.

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio/Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

UE von besonderem Interesse

Die deskriptive Auswertung der UE von besonderem Interesse, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 8. Mai 2018 aufgetreten sind, ist in Tabelle 25 dargestellt. Es zeigen sich keine deutlichen Unterschiede in den relativen Häufigkeiten zwischen beiden Studienarmen. Der pU hat keinen adäquaten Effektschätzer unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren vorgelegt. Insgesamt ist die Anzahl der Ereignisse gering, sodass ein relativer Effektschätzer keine präzise Aussage zulassen würde.

Tabelle 25: Personen mit UE von besonderem Interesse¹⁾ in der Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – Sicherheitspopulation²⁾

MedDRA Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76
Prämaligne Erkrankung	2 (1,3)	3 (3,9)
Malignitäten	5 (3,3)	1 (1,3)
Transformation zur AML	2 (1,3)	1 (1,3)
Progression zur Hochrisiko-MDS	1 (0,7)	1 (1,3)

¹⁾ UE von besonderem Interesse gemäß der Spezifikation im SAP.

²⁾ Sicherheitspopulation: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

Abkürzungen: AML: Akute Myeloische Leukämie; BSC: Best supportive care; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MDS: Myelodysplastische Syndrome; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschte(s) Ereignisse

3.6 Subgruppen-Analysen

Der pU legt im Modul 4 umfangreiche Untersuchungen zu Subgruppen vor. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Interaktionen für Alter (≤ 64 , 65 bis 74, ≥ 75 Jahre), Geschlecht (weiblich, männlich), Region (Nordamerika, EMEA (Europa, Naher Osten, Afrika)), ECOG-Performance-Status (0,1 und 2) und der Stratifizierungsfaktoren IPSS-R-Risikogruppe (sehr niedrig, niedrig, intermediär und hoch) und Transfusionslast zu Baseline (< 6 ; ≥ 6 EK-Transfusionen/16 Wochen) für die in der Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte. Die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität konnten hinsichtlich möglicher Subgruppenunterschiede nicht bewertet werden, da der pU keine adäquaten relativen Effektschätzer unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren vorlegt. In der Folge können auch die Subgruppenanalysen basierend auf nicht-stratifizierten Effektmaßen nicht bewertet werden.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Luspatercept

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

Die Fachinformation sieht eine subkutane Injektion von Luspatercept alle 3 Wochen vor. Die empfohlene Anfangsdosis ist mit 1,0 mg/kg Körpergewicht angegeben [11].

Für die Zulassung von Luspatercept im vorliegenden Anwendungsgebiet legte der pU neben der Studie MEDALIST eine unkontrollierte Phase-II-Studie (A536-03) und eine sich daran anschließende Extensionsstudie (A536-05) vor [13]. Diese Studien wurden nicht mit dem Dossier für die Nutzenbewertung eingereicht. Die für die Nutzenbewertung vorliegende Studie MEDALIST rekrutierte Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit einer dokumentierten MDS-Diagnose. Der Großteil der eingeschlossenen Personen erfüllte die im Anwendungsgebiet spezifizierten Eigenschaften: sehr niedriges, niedriges oder intermediäres Risiko nach IPSS-R-Score, Vorliegen von Ringsideroblasten und nicht zufriedenstellendes Ansprechen auf eine vorherige Erythropoetin-basierte Therapie. Eine Testperson wurde in die Studie aufgenommen, obwohl ein hohes Risiko nach IPSS-R-Score vorlag. Fünf Patientinnen und Patienten (3,3 %) im Luspaterceptarm und 6 Patientinnen und Patienten (7,9 %) im Placeboarm hatten keine vorherige Erythropoetin-basierte Therapie erhalten. Aus der Charakterisierung der Studienpopulation geht nicht hervor, ob es sich dabei um Patientinnen und Patienten handelt, die möglicherweise nicht für eine Erythropoetin-basierte Therapie geeignet sind. Es ist daher unklar, ob diese insgesamt maximal 11 Testpersonen der Studie MEDALIST das Anwendungsgebiet von Luspatercept vollumfänglich erfüllen. Zudem war im Anwendungsgebiet spezifiziert, dass Luspatercept nur bei Patientinnen und Patienten mit einer transfusionsabhängigen Anämie angewendet werden soll. Hinsichtlich der in den Einschlusskriterien formulierten Anforderungen der Transfusionsabhängigkeit erhielt mindestens eine Person im Luspaterceptarm weniger als 2 EK-Transfusionen pro 8 Wochen über 16 Wochen vor Randomisierung. Im Placeboarm wies mindestens eine Person keine EK-Transfusionen in den letzten 8 Wochen vor Baseline auf und war damit mind. 56 Tage transfusionsfrei. Dies spricht gegen die Definition des Einschlusskriteriums zur Transfusionsabhängigkeit. Insgesamt verletzten 12 eingeschlossene Testpersonen die Einschlusskriterien bzw. erfüllten nicht alle Anforderungen des Anwendungsgebiets. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die möglicherweise außerhalb des Anwendungsgebiets liegen bzw. die Einschlusskriterien nicht vollständig erfüllen, erscheint jedoch nicht erheblich und es wird davon ausgegangen, dass die Studienpopulation der Studie MEDALIST Aussagen für die Zulassungspopulation ermöglicht.

An der Studie MEDALIST nahmen insgesamt 14 Patientinnen und Patienten (12 im Luspaterceptarm, 2 Personen im Placeboarm) aus Deutschland teil. Die übrigen Testpersonen stammen aus anderen europäischen Ländern, Nordamerika und der Türkei. Es ist unklar, ob die Ergebnisse der Studie MEDALIST vollumfänglich, insbesondere hinsichtlich des Endpunkts Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung und Hospitalisierung, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Endpunktbewertung Hospitalisierung 2.3.2).

4.2 Design und Methodik der Studie MEDALIST

Die Studie MEDALIST ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie der Phase III zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Anämie aufgrund MDS. Als primärer Endpunkt wurde die Transfusionsfreiheit über mindestens 8 zusammenhängende Wochen in der primären Behandlungsphase (Studienwoche 1 bis 24) festgelegt. Die Studie MEDALIST gliedert sich in Screening-, Therapie- und Nachbeobachtungsphase. Die Therapiephase unterteilt sich zudem in die primäre Behandlungsphase zwischen Woche 1 und 24 und die Extensionsphase der Behandlung ab Woche 25. Nach Studienwoche 24 fand durch ärztliches Personal die Einschätzung des klinischen Nutzens der Studienmedikation (z. B. Reduktion der EK-Transfusionen, Erhöhung Hb) statt. War kein klinischer Nutzen feststellbar oder lag eine Progression der MDS vor, so wurde die Gabe der Studienmedikation für die betreffenden Patientinnen und Patienten beendet und diese gingen in die Nachbeobachtungsphase über. Lag ein klinischer Nutzen vor und war kein Progress der MDS feststellbar, traten die Patientinnen und Patienten in die Extensionsphase ein, in der die randomisierte Therapiezuweisung und Verblindung aufrechterhalten blieb. Die Langzeitnachbeobachtung für Gesamtüberleben und ausgewählte Sicherheitsaspekte ist für bis zu 3 Jahre nach letzter Gabe der Studienmedikation vorgesehen. Es wurden 229 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 stratifiziert randomisiert (Transfusionslast ≥ 6 EK-Einheiten / 8 Wochen vs. < 6 EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Risikoscore [sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär] auf die beiden Behandlungsarme Luspatercept + BSC (n = 153) und Placebo + BSC (n = 76). Mit dem Dossier wurden Analysen zu mehreren Datenschnitten vorgelegt (Studienwoche 24, 8. Mai 2018, 7. Januar 2019, 1. Juli 2019). Die Studie dauert weiterhin an.

Zur Studie MEDALIST wurde ein Protokoll angefertigt, welches nach Aufnahme der Rekrutierung der Studienteilnehmenden zweimal global und dreimal länderspezifisch verändert wurde. Die relevanten Änderungen betrafen die Kriterien zur Dosismodifikation, Erhebungszeiträume der Transfusionen nach Abbruch der Studienmedikation und Konkretisierungen zur Visite zu Woche 25 zur Beurteilung des klinischen Nutzens. Ausgehend von den zusammengefassten Darstellungen der Protokolländerungen in den Studienunterlagen ist nicht von einer erheblichen Verzerrung/Relevanz für die Interpretation der Ergebnisse für die Nutzenbewertung auszugehen.

Zum Datenschnitt 8. Mai 2018 bestehen Informationslücken zu Studienverlauf, Patientenfluss, Exposition gegenüber der Studienmedikation, Begleitmedikation und Folgetherapien. So sind im Studienbericht zwar Beschreibungen zu den o.g. Aspekten der Studie MEDALIST zum kalendarischen Datenschnitt 8. Mai 2018 verfügbar. Dieser Datenschnitt wurde jedoch erst durchgeführt, als alle Patientinnen und Patienten Studienwoche 48 beendet hatten oder vorher die Studie abgebrochen hatten. Ein Großteil der Auswertungen der für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte bezieht sich jedoch auf die primäre Behandlungsphase (Studienzeitraum bis einschließlich Studienwoche 24). Für diesen Zeitpunkt, der für alle Patientinnen und Patienten auf ein unterschiedliches kalendarisches Datum fällt, liegen keine Informationen zu z. B. Studienverlauf und Patientenfluss vor. Die Exposition gegenüber der Studienmedikation, Begleittherapie und Folgetherapien können für die primäre Behandlungsphase nicht bewertet werden, da auch diese Informationen fehlen.

In Studienwoche 25 fand die Beurteilung des klinischen Nutzens der Studienmedikation durch ärztliches Personal statt. In der Gesamtschau zum möglichen Progress der MDS wurde daraufhin

entschieden, ob die Studienmedikation fortgesetzt wurde. Aus dem Dossier geht nicht hervor, wie viele Patientinnen und Patienten nach der Visite zu Woche 25 die Studienmedikation fortsetzten. Es ist jedoch aus dem Patientenfluss zu entnehmen, dass nur ein Teil der ITT-Population die Studie bis Woche 48 vollständig durchlief. Da nach Abbruch der Studienmedikation für eine Vielzahl der Endpunkte die Nachbeobachtung bzw. Erhebung abgebrochen wurde oder nur noch über einen kurzen Zeitraum fortgesetzt wurde, sind verlässliche vergleichende Auswertungen nach Woche 24 bzw. 48 nicht zu erwarten.

Zu Baseline zeigten sich zwischen den Studienarmen keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Patientencharakteristika. Leichte Imbalancen sind beim ECOG-Status sichtbar, wobei im Kontrollarm mehr Patientinnen und Patienten einen höheren ECOG-Status aufweisen als im Interventionsarm. In Anbetracht der geringen Personenzahlen mit höherem ECOG-Status erscheint dieser Unterschied jedoch nicht ungewöhnlich. Insgesamt kann geschlussfolgert werden, dass die Randomisierung erfolgreich war.

Die Therapie mit Luspatercept im Interventionsarm erfolgte mit einer Startdosis von 1,0 mg/kg Körpergewicht. Folgeinterventionen wurden im dreiwöchigen Abstand mit der Möglichkeit der Dosisverzögerung vorgenommen. Dosisanpassungen waren vorgesehen und wurden in der Studie MEDALIST durchgeführt. Die Dosisreduktion ist gemäß Fachinformation nur bis auf 0,8 mg/kg Körpergewicht vorgesehen. In der Studie MEDALIST waren jedoch weitere Reduktionen auf 0,6 mg/kg und 0,45 mg/kg Körpergewicht möglich. Von dieser Option wurde jedoch im Placeboarm für keine Person Gebrauch gemacht und im Interventionsarm wurde lediglich für eine Person eine Reduktion von 0,8 mg/kg auf 0,6 mg/kg Körpergewicht vorgenommen. Insgesamt kann deshalb davon ausgegangen werden, dass die Therapie mit Luspatercept in der Studie MEDALIST fachinformationskonform erfolgte. Im Placeboarm war die Applikation der Studienmedikation in gleicher Form, Dauer und gleichen Abständen geplant wie im Interventionsarm, sodass das geplante verblindete Studiendesign angemessen umgesetzt wurde.

Hinsichtlich der Hintergrundtherapie mit BSC gehen aus den Studienunterlagen keine detaillierten Angaben hervor. Es bleibt offen, ob sich die BSC-Therapie zwischen den Studienarmen im Zeitraum, der für die Nutzenbewertung relevant ist, unterschied. Eine mögliche Entblindung der therapierenden und therapierten Personen durch z. B. eine Veränderung der Häufigkeit und Dauer der EK-Transfusionen kann weder für den Placeboarm noch den Interventionsarm ausgeschlossen werden. Angaben, die für eine Beurteilung nötig wären, liegen nicht vor.

Fast alle Studienteilnehmenden erhielten bis zum Datenschnitt am 8. Mai 2018 Begleitmedikationen. Anhand der vorliegenden Informationen ist ersichtlich, dass bis zum 8. Mai 2018 Unterschiede von mindestens 10%-Punkten zwischen den Studienarmen für „Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken“, „Antibiotika zur systemischen Gabe“, „Medikamente gegen säurebedingte Störungen“ und „Medikamente gegen obstruktive Atemwegserkrankungen“ vorliegen. Diese Begleitmedikationen wurden von Patientinnen und Patienten im Luspaterceptarm häufiger verwendet als von Patientinnen und Patienten im Placeboarm. Jedoch ist bei der Interpretation zu berücksichtigen, dass die mediane Behandlungsdauer und damit auch die Beobachtungsdauer für Begleitmedikation im Luspaterceptarm doppelt so lang war wie im Placeboarm. Ein valider Vergleich der Begleitmedikation zwischen den Studienarmen zum Datenschnitt 8. Mai 2018 ist daher nicht möglich. Informationen zur Begleitmedikation während der primären Therapiephase (bis Studienwoche 24), in der sich die Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen vermutlich weniger stark unterscheiden, liegen nicht vor. Darüber hinaus ist unklar, welche Gründe für die Einnahme der Begleitmedikation in

beiden Studienarmen vorlagen und ob sich diese Gründe zwischen den Studienarmen unterschieden. Bei der Ergebnisinterpretation kann für die Endpunkte, die sich auf die primäre Behandlungsphase beziehen (bis Studienwoche 24), die Begleitmedikation nicht berücksichtigt werden, da hierzu keine Angaben vorlagen. Bei den objektiv erhobenen Endpunkten Mortalität und UE von besonderem Interesse, deren Beobachtungszeit sich bis zum Datenschnitt 8. Mai 2018 erstreckte, spielen die Unterschiede in der Begleitmedikation wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle.

Mit den Studienunterlagen wurden keine verwertbaren Informationen zu Folgetherapien vorgelegt. Folgetherapien könnten im Hinblick auf das Gesamtüberleben oder UE von besonderem Interesse relevant sein, da diese Endpunkte in der Langzeitnachbeobachtungsphase weiterhin erhoben werden. Jedoch ist aufgrund der geringen Ereigniszahlen bei Mortalität und UE von besonderem Interesse eine Interpretation vor dem Hintergrund sich möglicherweise unterscheidender Folgetherapien wahrscheinlich wenig aufschlussreich.

Protokollverletzungen traten im Luspaterceptarm gemessen an der relativen Häufigkeit öfter auf als im Placeboarm. So erfüllten 9 (5,9 %) bzw. 3 (3,9 %) Patientinnen und Patienten im Luspatercept- bzw. im Placeboarm nicht die Einschlusskriterien der Studie MEDALIST. Zudem wurde bei 8 (5,2 %) Personen im Interventionsarm und 3 (3,9 %) Patientinnen und Patienten im Kontrollarm eine Verletzung der GCP dokumentiert. Diese Angaben beziehen sich wieder auf den Datenschnitt zum 8. Mai 2018, da zum Abschluss der Studienwoche 24 (primäre Behandlungsphase) keine Angaben zu Protokollverletzungen vorliegen. Jedoch ist auch hier zu bedenken, dass die mediane Behandlungsdauer und damit auch die Beobachtungsdauer für Protokollverletzungen im Luspaterceptarm doppelt so lang war wie im Placeboarm. Ein valider Vergleich der Protokollverletzungen ohne Berücksichtigung des zeitlichen Bezugs ist zwischen den Studienarmen zum Datenschnitt 8. Mai 2018 daher nicht möglich.

Zur Planung der Auswertungen der Studie MEDALIST wurde ein SAP erstellt, welcher chronologisch nach dem Datenschnitt am 8. Mai 2018 finalisiert wurde. Darüber hinaus wurde ein separater SAP zur Auswertung der PRO-Instrumente erstellt, welcher ebenfalls nach dem vorliegenden Datenschnitt fertiggestellt wurde. Es ist fraglich, ob die statistischen Analysen a priori bzw. zeitgleich mit Planung der Studie MEDALIST erfolgten oder erst im Laufe der Therapiephase spezifiziert wurden. Der pU legt darüber hinaus eine Vielzahl an Post-hoc-Auswertungen vor. Ein Dokument zur Planung und Spezifikation der Post-hoc-Auswertungen liegt nicht vor. Dies ist deshalb von Relevanz, da die Post-hoc-Auswertungen sich von den a priori geplanten Analysen unterscheiden: z. B. Art der Auswertungen (z. B. Responderanalysen nur für Verbesserungen statt für Verbesserungen und Verschlechterungen), Auswahl der statistischen Verfahren (logistische Regression statt Berechnung nach Cochran-Mantel-Haenszel) oder im Aufbau von Modellen mit und ohne Berücksichtigung der Faktoren der stratifizierten Randomisierung. So widersprechen sich teils die Angaben zu den statistischen Modellen insbesondere zur Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren in der Berechnung der relativen Effektschätzer zwischen Modul 4 des Herstellerdossiers und den Ergebnisoutputs der Post-hoc-Analysen. Beispielsweise wurde im Modul 4 berichtet, dass in den MMRM-Analysen der Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 die Stratifizierungsfaktoren (Transfusionslast und IPSS-R-Risikoscore zu Baseline) berücksichtigt wurden. Aus den Ergebnisoutputs ist dies nicht ersichtlich und die Stratifizierungsvariablen werden bei der Modellbeschreibung nicht aufgeführt. Dies erzeugt eine hohe Unsicherheit bzgl. der

Durchführung der statistischen Auswertungen. Präzise Beschreibungen der Auswertungen in den Ergebnisoutputs und ein SAP zu den Post-hoc-Analysen wären hier hilfreich gewesen.

Neben der unklaren Durchführung der statistischen Auswertungen bleibt die Frage offen, warum OR als relative Effektschätzer in einer RCT gewählt wurden. Das Ziel der Nutzenbewertung ist die Bestimmung des Risikos eines Einflussfaktors, in diesem Fall der Intervention mit Luspatercept im Vergleich zu Placebo, auf das Auftreten eines Endpunkts. Zur Abschätzung von Risiken dienen Wahrscheinlichkeiten. Das OR ermöglicht keine Bestimmung des Risikos, da es sich dabei um ein Chancenverhältnis handelt. Nur bei sehr geringen Ereigniszahlen kann das OR als Approximation des RR genutzt werden. Bei den in der Studie MEDALIST aufgetretenen Ereigniszahlen ist das OR nicht das Effektmaß der Wahl, um Risiken zwischen Behandlungsgruppen in der RCT MEDALIST abzubilden.

Der Einfluss verschiedener Patientencharakteristika auf die Studienergebnisse wurde in Subgruppenanalysen untersucht. Die Festlegung der Merkmale und Subgruppeneinteilungen erfolgte post hoc im SAP. Es zeigte sich für keinen in der Nutzenbewertung als relevant erachteten Endpunkt, für den zudem adäquate Effektmaße vorlagen, ein Einfluss durch die Patientencharakteristika. Die berücksichtigten Patientencharakteristika für die Nutzenbewertung waren Alter, Geschlecht, Region, Schweregrad der Erkrankung und die Stratifizierungsfaktoren Transfusionslast und IPSS-R-Risikoscore zu Baseline.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Studie MEDALIST insgesamt mit niedrig bewertet. Dies bezieht sich vornehmlich auf die primäre Behandlungsphase (bis Studienwoche 24). Ab Woche 25 ist mit einer erheblichen Anzahl an Therapieabbrüchern zu rechnen, die wahrscheinlich Patientinnen und Patienten im Placeboarm stärker betreffen als im Luspaterceptarm. Die fehlenden Angaben zu Studienbeschreibung, Patientenfluss, Exposition gegenüber der Studienmedikation und BSC, Folgetherapien und der Begleitmedikation während der primären Behandlungsphase verringern die Ergebnissicherheit, da diese Aspekte nicht in die Interpretation der Endpunkte einbezogen werden können. Es wird jedoch vorerst nicht davon ausgegangen, dass sich durch das Vorlegen dieser Informationen eine hohe Verzerrung auf Studienebene ergibt.

4.3 Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie MEDALIST verstarben bis zum Datenschnitt 21 Patientinnen und Patienten, davon 12 Personen (7,8 %) im Luspatercept- und 9 Personen (11,8 %) im Placeboarm. Die mediane Beobachtungszeit ist mit ca. 14 Monaten annähernd gleich in beiden Studienarmen. Die mediane Überlebenszeit wurde aufgrund der wenigen Ereignisse nicht erreicht. Das Hazard Ratio für das Gesamtüberleben zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss durch die Studienmedikation. Abweichend von der im SAP geplanten Analyse zum Gesamtüberleben wurde keine stratifizierte Cox-Regression vorgenommen, sondern die Stratifizierungsfaktoren als Co-Variablen im Cox-Modell berücksichtigt. Das Verzerrungspotential des Endpunkts Gesamtüberleben wird dennoch als gering eingeschätzt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

Die Anzahl der Todesfälle ist in der Studie MEDALIST gering. Bei niedrigem Verzerrungspotential zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen der Therapie mit Luspatercept im Vergleich zu Placebo.

4.4 Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Symptomatik wurde mittels EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Rücklaufquoten zu den in der primären Therapiephase erfolgten Erhebungszeitpunkten nahmen im Studienverlauf ab, lagen aber dennoch stets über 70 %, was positiv hervorzuheben ist. Somit können anhand der gewonnenen Daten Aussagen zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgeleitet werden. Zudem liegt für den EORTC QLQ-C30 eine individuelle Responseschwelle vor, bei der von einer klinischen Relevanz bei Patientinnen und Patienten mit onkologischen Erkrankungen ausgegangen werden kann. Responderanalysen unter Berücksichtigung des vorliegenden stratifiziert randomisierten Studiendesigns sind damit grundsätzlich möglich. Es wurden für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch lediglich die relativen Anteile der Patientinnen und Patienten abgebildet, die zwischen Baseline und Visite zu Woche 24 eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten aufwiesen. Die relativen Anteile der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung unterscheiden sich zwischen den Studienarmen um nicht mehr als 10%-Punkte. Eine Ausnahme ist die Symptomskala Fatigue. Im Luspaterceptarm zeigte ein geringerer Anteil ($n = 32$; 29,1 %) eine Verbesserung zwischen Baseline und Studienwoche 24 als im Placeboarm ($n = 24$; 44,4 %). Entgegen der im SAP spezifizierten Planungen wurden keine adäquaten relativen Effektschätzer vorgelegt, die die Stratifizierungsfaktoren berücksichtigen. Es wurde deshalb auf die Darstellung der nicht stratifizierten OR inkl. 95%-Konfidenzintervall verzichtet. Post hoc berechnete RR wurden vom pU ebenfalls ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren ermittelt. Da keine adäquaten vergleichenden Effektschätzer für die Responderanalysen vorliegen, kann keine abschließende Beurteilung der Symptomatik erfolgen.

Darüber hinaus wird aus dem Begleitreport der Auswertungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität deutlich, dass neben der Verbesserung auch die Verschlechterung der Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 untersucht wurde. Die Ergebnisoutputs, auf die im Report Bezug genommen wird, liegen nicht vor. Mit den Post-hoc-Auswertungen wurden keine Untersuchungen zur Verschlechterung der Symptomatik vorgelegt, obwohl eine solche Analyse im SAP geplant war. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für die Auswertungen des Instruments EORTC QLQ-C30 kann somit nicht ausgeschlossen werden. In der Gesamtschau sind die Ergebnisse mit einem hohen Verzerrungspotential zu bewerten. Des Weiteren führen die fehlende Beschreibung des Studienverlaufs und Patientenflusses während der primären Behandlungsphase und die mögliche Entblindung der behandelten und behandelnden Personen zu weiteren Unsicherheiten.

Hospitalisierung

In der Studie MEDALIST wurde ca. jede fünfte Testperson während der primären Therapiephase hospitalisiert. Dabei zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Studienarmen, weder in der Hospitalisierung jeglicher Ursache noch in den Hospitalisierungen aufgrund von Transfusionen und/oder UE.

Aus der Operationalisierung ist nicht ersichtlich, ob stets eine stationäre Aufnahme mit einer Übernachtung oder ob auch ambulante und teilstationäre Aufenthalte als Hospitalisierung gewertet wurden. Darüber hinaus ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts Hospitalisierung auf den deutschen Versorgungskontext unsicher, da möglicherweise regionale Unterschiede zwischen den in die Studie eingeschlossenen Studienzentren und Ländern bestehen. Zudem ist die interne Validität des Endpunkts möglicherweise eingeschränkt, da keine stratifizierte Randomisierung der Studienpersonen nach Region oder Land stattfand. Infolge dessen kam es zu länderbezogenen Imbalancen der Zuteilung der Patientinnen und Patienten auf beide Studienarme. Dies wiederum könnte zu einer Verzerrung führen, wenn in den an der Studie beteiligten Ländern unterschiedliche Kriterien der Notwendigkeit einer Hospitalisierung vorliegen. Das Verzerrungspotential des Endpunkts wird als hoch bewertet, was aus der möglichen Verletzung der internen Validität und möglichen regionalen Unterschieden der an der Studie beteiligten Länder folgt. Außerdem führen die fehlende Beschreibung des Studienverlaufs und Patientenflusses während der primären Therapiephase und der möglichen Entblindung der behandelten und behandelnden Personen zu weiteren Unsicherheiten.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Es liegen zum Endpunkt Symptomatik lediglich deskriptive Auswertungen vor. Die vorgelegten vergleichenden Effektschätzer wurden aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. In der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein Unterschied von größer 10%-Punkten in den relativen Häufigkeiten der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung. Dieser Unterschied fällt zuungunsten der Therapie mit Luspatercept im Vergleich zu Placebo aus. Die Ergebnisse zur Symptomatik unterliegen einem hohen Verzerrungspotential, da u. a. eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann. Bei ebenfalls hohem Verzerrungspotential zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Chancenverhältnis zwischen Luspatercept und Placebo im Endpunkt Hospitalisierung. Angaben zu adäquaten RR unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren liegen für diesen Endpunkt nicht vor.

4.5 Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie MEDALIST mittels EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Ergebnisdarstellung in der vorliegenden Nutzenbewertung ist rein deskriptiv. Die relativen Häufigkeiten der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität während der primären Behandlungsphase (bis Studienwoche 24) unterschieden sich um weniger als 10%-Punkte zwischen den Studienarmen mit Ausnahme der Skala körperliche Funktion. Hier zeigte sich ein Unterschied für die Verbesserung von mehr als 10%-Punkten zuungunsten der Therapie mit Luspatercept im Vergleich zu Placebo. Adäquate relative Effektschätzer unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Es gelten für diesen Endpunkt die gleichen Einschränkungen, wie sie bereits bei der Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-C30 angemerkt wurden (siehe Symptomatik (EORTC QLQ-C30)). Das Verzerrungspotential ist auch hier als hoch zu bewerten.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Es liegen zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lediglich deskriptive Auswertungen vor. In der Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigte sich ein Unterschied von größer 10%-Punkten in den relativen Häufigkeiten der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung während der primären Therapiephase. Dieser Unterschied fällt zuungunsten der Therapie mit Luspatercept im Vergleich zu Placebo aus. Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterliegen einem hohen Verzerrungspotential, da u. a. eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann.

4.6 Sicherheit

Hinsichtlich der zusammengefassten Sicherheitskategorien zeigten sich in der Studie MEDALIST keine statistisch signifikanten Unterschiede im Chancenverhältnis zwischen Luspatercept- und Placebobehandlung während der primären Behandlungsphase. Statistisch signifikante Nachteile im Chancenverhältnis zuungunsten der Behandlung mit Luspatercept gegenüber Placebo wurden in den SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ und den PT „Asthenie“ und „Schwindelgefühl“ für UE jeglichen Schweregrades beobachtet. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Chancenverhältnis für schwere und schwerwiegende UE auf SOC- und PT-Ebene. Für UE von besonderem Interesse wurden keine relativen Effektschätzer berichtet. Es traten insgesamt nur wenige UE von besonderem Interesse auf.

UE wurden in der Therapiephase kontinuierlich bis 42 Tage nach Abbruch der Studienmedikation erfasst. Die UE von besonderem Interesse, Prä malignitäten und Malignitäten, wurden darüber hinaus bis zu 3 Jahre in der Nachbeobachtungsphase erhoben. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer der UE in der primären Studienphase liegen nicht vor. Im Luspaterceptarm schlossen 128 (83,7 %) Personen und im Placeboarm 68 (89,5 %) Personen die primäre Behandlungsphase vollständig ab. Zum Datenschnitt am 8. Mai 2018 war die mediane Behandlungsdauer im Luspaterceptarm mit 49,0 Monaten doppelt so lang wie im Placeboarm mit 24,0 Monaten.

Für die Sicherheitsereignisse wurden die relativen Häufigkeiten und OR mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen dargestellt. Eine Ausnahme stellen die UE von besonderem Interesse dar, für die keine relativen Effektmaße berichtet wurden und für die aufgrund der geringen Ereigniszahl ein relatives Effektmaß nicht aussagekräftig wäre. Hinsichtlich der Berechnung der relativen Effektmaße bestehen Unsicherheiten, ob eine stratifizierte Berechnung unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren stattgefunden hat. Im Modul 4 des Herstellerdossiers findet sich die Angabe, dass OR unstratifiziert mittels Normal-Approximation ermittelt worden seien. In den Ergebnisoutputs der Post-hoc-Analysen findet sich jedoch die Angabe, dass OR inkl. 95%-Konfidenzintervall und zugehörige p-Werte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methodik berechnet worden seien. Angaben, welche Merkmale in den stratifizierten Analysen nach Cochran-Mantel-Haenszel berücksichtigt wurden, sind in den Ergebnisoutputs jedoch nicht ersichtlich. Für die Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass die Berechnung stratifiziert unter Berücksichtigung der Stratifizierungsmerkmale (IPSS-R-Risikoscore und Transfusionslast) erfolgte. Jedoch bleibt eine Restunsicherheit bestehen, die sich durch die widersprüchlichen Angaben im Modul 4 und den Ergebnisoutputs der Post-hoc-Analysen sowie der mangelnden Dokumentation der Analysen bzw. der geplanten Post-hoc-Auswertestrategie ergeben.

Die Aufrechterhaltung der Verblindung war möglicherweise nicht über die gesamte primäre Behandlungsphase gegeben, was insbesondere für die Erhebung von UE jeglichen Schweregrades problematisch sein könnte. Das Ausmaß einer möglichen Entblindung der behandelten und behandelnden Personen kann jedoch aufgrund fehlender Informationen zur Art, Dauer und Häufigkeit der BSC-Therapie nicht abgeschätzt werden.

In der Studie MEDALIST erfolgte im Studienprotokoll keine präspezifizierte Festlegung der UE von besonderem Interesse. Im SAP, welcher kurz nach dem Datenschnitt am 8. Mai 2018 finalisiert wurde, werden Präalignitäten und Malignitäten als UE von besonderem Interesse benannt. Ergebnisdarstellungen der UE von besonderem Interesse weichen jedoch von den Angaben im SAP leicht ab und unterscheiden sich zudem zwischen Studienbericht und Modul 4 des Herstellerdossiers (siehe 2.3.4). Die Darstellungen im Modul 4, dass die UE von besonderem Interesse prädefiniert seien, konnte anhand der vorliegenden Studienunterlagen nicht nachvollzogen werden.

Verlässliche Angaben zu Sicherheitsereignissen liegen lediglich für die primäre Therapiephase (bis Studienwoche 24) bzw. bis zum Datenschnitt am 8. Mai 2018 für UE von besonderem Interesse vor. Die Beobachtungsdauer für den Großteil der Sicherheitsereignisse ist daher kurz und Aussagen zum mittel- und langfristigen Sicherheitsprofil von Luspatercept können von den vorliegenden Ergebnissen nicht abgeleitet werden. Es erscheint darüber hinaus fraglich, ob Ergebnisse zur Langzeitsicherheit aus der Studie MEDALIST erwartet werden können. Da zu Woche 25 die Beurteilung des klinischen Nutzens erfolgte, ist davon auszugehen, dass für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation beendet wurde und somit auch die Nachbeobachtung bzgl. der Sicherheitsereignisse zeitnah endete. Es ist zudem anzunehmen, dass der Abbruch der Studienmedikation differentiell, also in Abhängigkeit von der Zuteilung zur Studienmedikation, erfolgte. Das Risiko einer Verzerrung der Ergebnisse nach Studienwoche 25 erscheint demnach hoch. Bis wann Vergleiche hinsichtlich der Sicherheit in der Studie MEDALIST möglich sind, ist unklar. Aus dem Modul 4 des Herstellerdossiers geht hervor, dass zum Datenschnitt 7. Januar 2019 alle Testpersonen im Placebo- und 105 von 153 im Luspaterceptarm die Studienmedikation abgebrochen hatten. Der Abbruch der Studienmedikation aller im Placeboarm eingeschlossenen Patientinnen und Patienten schränkt eine vergleichende Auswertung über die primäre Behandlungsphase hinaus stark ein.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Bei unklarem Verzerrungspotential weisen Patientinnen und Patienten unter Luspatercept eine statistisch signifikant höhere Chance für UE jeglicher Schweregrade in den SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ und in den PT „Asthenie“ und „Schwindelgefühl“ auf. Für eine verlässliche Interpretation der Sicherheitsergebnisse fehlen die Darstellungen zum Studien- und Patientenverlauf, der Exposition gegenüber der Studienbehandlung und der Begleitmedikation. Die mögliche Entblindung der behandelten und behandelnden Personen erscheint für die Interpretation der UE jeglichen Schweregrades relevant. Aussagen zur Langzeitsicherheit von Luspatercept gegenüber Placebo können aufgrund der kurzen Beobachtungszeit von 24 Wochen für Sicherheitsereignisse bzw. der wenigen Ereignisse in den UE von besonderem Interesse nicht abgeleitet werden. Dies erscheint insbesondere vor dem Hintergrund relevant, da es sich bei Luspatercept um eine Dauertherapie handelt.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Behandlung der Therapie soll durch eine Ärztin oder einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Erkrankungen eingeleitet werden.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Luspatercept ist zugelassen für erwachsene Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind. Die Nutzenbewertung von Luspatercept basiert auf der zulassungsbegründenden Studie MEDALIST (ACE-536-MDS-001). Es handelt sich bei der Studie MEDALIST um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie der Phase III zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept im Vergleich zu Placebo. In beiden Studienarmen wurde BSC, z. B. EK-Transfusionen als Hintergrundtherapie, verabreicht. Es wurden 229 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 stratifiziert randomisiert (Transfusionslast ≥ 6 EK-Einheiten / 8 Wochen vs. < 6 EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Risikoscore [sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär] auf die beiden Behandlungsarme Luspatercept + BSC (n = 153) und Placebo + BSC (n = 76). Die Studie gliedert sich in Screeningphase, Behandlungsphase (Primär- und Extensionsphase) und Follow-up-Phase. In der Nutzenbewertung wurde der Datenschnitt zum 8. Mai 2018 berücksichtigt. Zu diesem Zeitpunkt lagen für alle Endpunkte Ergebnisse für die primäre Behandlungsphase (bis Studienwoche 24) vor. Ausnahmen stellen die Endpunkte Gesamtüberleben und UE von besonderem Interesse dar, für die Ergebnisse bis zum 8. Mai 2018 berücksichtigt werden konnten.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Tabelle 26: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie MEDALIST, Datenschnitt 8. Mai 2018

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
	Luspatercept + BSC (N = 153) vs. Placebo + BSC N = 76	
Mortalität		
Gesamtüberleben¹⁾ Anzahl Ereignisse, n (%) Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert (2-seitig) ²⁾	12 (7,8) vs. 9 (11,8) 0,763 [0,318; 1,829]; 0,54	\leftrightarrow
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)³⁾, n⁴⁾ (%)		n. b. ⁵⁾
Fatigue	32 (29,1) vs. 24 (44,4)	
Übelkeit und Erbrechen	17 (15,3) vs. 5 (9,3)	
Schmerz	25 (22,7) vs. 14 (25,9)	
Dyspnoe	24 (22,4) vs. 16 (29,6)	
Appetitverlust	22 (20,0) vs. 9 (17,0)	
Schlaflosigkeit	28 (25,7) vs. 18 (33,3)	
Obstipation	31 (27,9) vs. 13 (24,5)	

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
	Luspatercept + BSC (N = 153) vs. Placebo + BSC N = 76	
Diarrhö Finanzielle Schwierigkeiten	11 (9,9) vs. 6 (11,3) 13 (11,9) vs. 9 (17,0)	
Hospitalisierung jeglicher Ursache¹⁾ Anzahl Hospitalisierung, n ⁶⁾ (%)	34 (22,2) vs. 17 (22,4)	n. b. ⁵⁾
Hospitalisierungen aufgrund UE und/oder Transfusionen, n⁶⁾ (%) Anzahl Hospitalisierung, n ⁶⁾ (%)	30 (19,6) vs. 13 (17,1)	n. b. ⁵⁾
Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)³⁾, n⁴⁾ (%) Körperliche Funktion Rollenfunktion Emotionale Funktion Kognitive Funktion Soziale Funktion Gesamteinschätzung	25 (22,5) vs. 18 (33,3) 30 (27,0) vs. 18 (33,3) 18 (16,2) vs. 11 (20,8) 29 (26,1) vs. 14 (26,4) 26 (23,4) vs. 16 (30,2) 31 (27,9) vs. 12 (22,6)	n. b. ⁵⁾
Sicherheit⁷⁾		
UE des NCI-CTCAE-Grades \geq 3; n (%)	54 (35,3) vs. 27 (35,5)	n. b. ⁵⁾
SUE, n (%)	40 (26,1) vs. 16 (21,1)	n. b. ⁵⁾
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte⁸⁾, n (%)	12 (7,8) vs. 4 (5,3)	n. b. ⁵⁾
UE von besonderem Interesse, n (%) SOC Prämaligne Erkrankung SOC Malignitäten PT Transformation zur AML PT Progression zur Hochrisiko-MDS	2 (1,3) vs. 3 (3,9) 5 (3,3) vs. 1 (1,3) 2 (1,3) vs. 1 (1,3) 1 (0,7) vs. 1 (1,3)	n. b. ⁹⁾

¹⁾ ITT-Population: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

²⁾ HR berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Transfusionslast (\geq 6 EK-Einheiten / 8 Wochen vs. $<$ 6 EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Risikoscore (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär) als Co-Variablen.

³⁾ HRQoL-Population: Luspatercept + BSC: n = 149; Placebo + BSC: n = 76

⁴⁾ Responder gemäß einer Verbesserung der Symptomatik/gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 10 Punkte zw. Baseline und Woche 24. Bezugsgröße ist die Anzahl Patientinnen und Patienten mit einer Angabe zur Woche 24.

⁵⁾ Es liegen keine adäquaten Effektschätzer (RR inkl. 95%-Konfidenzintervalle unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren: Transfusionslast (\geq 6 EK-Einheiten / 8 Wochen vs. $<$ 6 EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Risikoscore (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär)) vor, um den Endpunkt zu bewerten.

⁶⁾ Anteil Patientinnen und Patienten mit mind. einer Hospitalisierung zwischen Baseline und Woche 24.

⁷⁾ Sicherheitspopulation: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

⁸⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten inakzeptabler UE, fehlender Wirksamkeit oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Mögliche Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit eingeschränkt ist.

⁹⁾ Die Ereigniszahl ist gering. Die Berechnung relativer Effektschätzer würde keine verlässliche Aussage zulassen.

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; BSC: Best supportive care; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Health-related Quality of Life; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MDS: Myelodysplastische Syndrome; n. b.: nicht bewertbar; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Risk Ratio/Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

Referenzen

1. **Acceleron Pharma.** Study of ACE-536 for the treatment of anemia in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) [online]. In: clinicaltrials.gov. 11.07.2019. 2012. [Zugriff: 21.08.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01749514?term=A536-03&draw=2&rank=2>.
2. **Celgene.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Luspatercept (Reblozyl®); Modul 4B: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 18.04.2013.
3. **Celgene.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Luspatercept (Reblozyl®); Modul 5: Health-related quality of report Luspatercept (ACE-536): the MEDALIST trial, ACE-536-MDS-001 [unveröffentlicht]. 2019.
4. **Celgene.** Efficacy and Safety Study of Luspatercept (ACE-536) versus epoetin alfa for the treatment of anemia due to ipss-r very low, low or intermediate risk myelodysplastic syndromes (MDS) in ESA naïve subjects who require red blood cell transfusions (COMMANDS); ACE-536-MDS-002 [unveröffentlicht]. 2018.
5. **Celgene.** Luspatercept MEDALIST Post-hoc-Analysen, HRQoL; Datenschnitt 08.05.2018 [unveröffentlicht]. 2018.
6. **Celgene.** Luspatercept MEDALIST Post-hoc Analysen; Datenschnitt 01.07.2019 [unveröffentlicht]. 2019.
7. **Celgene.** Luspatercept MEDALIST Post-hoc Analysen; Datenschnitt 07.01.2019 [unveröffentlicht]. 2019.
8. **Celgene.** Luspatercept MEDALIST Post-hoc Analysen; Datenschnitt 08.05.2018 [unveröffentlicht]. 2018.
9. **Celgene.** A phase 3, double-blind, randomized study to compare the efficacy and safety of Luspatercept (ACE-536) versus placebo for the treatment of anemia due to IPSS-R very low, low or intermediate risk myelodysplastic syndromes in subjects with ring sideroblasts who require red blood cell transfusions. The "Medalist" trial; Health-related quality of life report Luspatercept (ACE-536) ACE-536-MDS-001 [unveröffentlicht]. 31.10.2019.
10. **Celgene.** A phase 3, double-blind, randomized study to compare the efficacy and safety of luspatercept (ACE-536) versus placebo for the treatment of anemia due to very low, low, or intermediate risk myelodysplastic syndromes in subjects with ring sideroblasts who require red blood cell transfusions; Clinical Study Report ACE-536-MDS-001 [unveröffentlicht]. 2019.
11. **Celgene.** Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 06.2020. Berlin. [Zugriff: 21.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. **Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al.** Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood 2006;108(2):419-425.

13. **European Medicines Agency (EMA).** Reblozyl: European public assessment report EMEA/H/C/004444/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 30.04.2020. [Zugriff: 21.08.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf.
14. **Gattermann N.** The treatment of secondary hemochromatosis. Dtsch Arztebl Int 2009;106(30):499-504, I.
15. **Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F.** Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma. Eur J Haematol 2011;87(4):330-337.
16. **Oliva EN, Nobile F, Dimitrov BD.** Development and validation of QOL-E© instrument for the assessment of health-related quality of life in myelodysplastic syndromes. Central European Journal of Medicine 2013;8(6):835-844.
17. **Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Kaizer L, Latreille J.** Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. Qual Life Res 1994;3(5):353-364.