

# Amendment



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zur Nutzenbewertung 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 (MDS)**

Dossierbewertung vom 2. November 2020

Datum des Amendments: 16. Dezember 2020

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	6
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Ergebnisse.....	7
4.1 Studiencharakteristika .....	7
4.2 Morbidität .....	9
4.3 Lebensqualität .....	12
4.4 Sicherheit.....	13
4.5 Verzerrungspotential .....	17
5 Diskussion .....	19
5.1 Design und Methodik der Studie MEDALIST .....	19
5.2 Morbidität .....	19
5.3 Lebensqualität .....	20
5.4 Sicherheit.....	20
6 Zusammenfassung.....	22
Referenzen .....	24

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Allgemeine Angaben zur Studie MEDALIST Studienwoche 1 bis 24 – ITT-Population <sup>1)</sup> ....	7
Tabelle 2:	Exposition der Studienmedikation in der Studie MEDALIST Studienwoche 1 bis 24 – Sicherheitspopulation <sup>1)</sup> .....	8
Tabelle 3:	Begleitmedikation in der Studie MEDALIST Studienwoche 1 bis 24 .....	8
Tabelle 4:	Angaben Protokollabweichungen und Protokollverletzungen in der Studie MEDALIST Studienwoche 1 bis 24 – Sicherheitspopulation <sup>1)</sup> .....	9
Tabelle 5:	Transfusionsfreiheit zwischen Studienwoche 1 bis 24; Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – ITT-Population <sup>1)</sup> .....	10
Tabelle 6:	Reduktion der Transfusionslast (mHI-E) zwischen Studienwoche 1 bis 24; Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – ITT-Population <sup>1)</sup> .....	10
Tabelle 7:	Responderanalysen zur Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 zwischen Studienwoche 1 bis 24; Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – HRQoL-Population <sup>1)</sup> .....	11
Tabelle 8:	Hospitalisierung zwischen Studienwoche 1 bis 24; Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – ITT-Population <sup>1)</sup> .....	12
Tabelle 9:	Responderanalysen zur Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 zwischen Studienwoche 1 bis 24; Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – HRQoL-Population <sup>1)</sup> .....	13
Tabelle 10:	Zusammenfassung der UE während Woche 1 bis 24 in der Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – Sicherheitspopulation <sup>1)</sup> .....	14
Tabelle 11:	Personen mit UE zwischen Studienwoche 1 bis 24 mit Inzidenz $\geq 10$ % bzw. $\geq 1$ % und $\geq 10$ Personen mit Ereignis in einem Behandlungsarm, Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – Sicherheitspopulation <sup>1)</sup> .....	14
Tabelle 12:	Personen mit UE CTCAE-Grad $\geq 3$ zwischen Studienwoche 1 bis 24 mit Inzidenz $\geq 5$ % mit Ereignis in einem Behandlungsarm, Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 –Sicherheitspopulation <sup>1)</sup> .....	16
Tabelle 13:	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 <sup>1)</sup> .....	16
Tabelle 14:	Verzerrungspotential der Studie MEDALIST .....	17
Tabelle 15:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie MEDALIST .....	17
Tabelle 16:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie MEDALIST, Datenschnitt 8. Mai 2018 .....	22

## Abkürzungsverzeichnis

BSC	Best supportive care
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CSR	Clinical study report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module
EPAR	European Public Assessment Report
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical practice (gute klinische Praxis)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
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)
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NB	Nutzenbewertung
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
RR	Risk Ratio/Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

## 1 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.

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.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 28.07.2020 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie MEDALIST (ACE-536-MDS-001) für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich 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. Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionen als Hintergrundtherapie, verabreicht. Es wurden 229 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 stratifiziert randomisiert (Transfusionslast  $\geq 6$  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 Nutzenbewertung wurde 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. Eine mündliche Anhörung fand am 7. Dezember 2020 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Mit der schriftlichen Stellungnahme hat der pU umfangreiche Informationen und ergänzende Analysen vorgelegt:

- Beschreibungen zum Studienverlauf, Patientenfluss, Exposition gegenüber der Studienmedikation und Protokollverletzungen während der primären Behandlungsphase
- Statistische Analysen zur Verschlechterung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30
- Risk Ratios / Relative Risiken (RR) inkl. 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) zu allen relevanten Endpunkten der Kategorie Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um die Bewertung der mit der Stellungnahme eingereichten Informationen und ergänzenden Analysen. Zusätzlich wurde um die Darstellung der Ergebnisse des Endpunkts Transfusionsfreiheit über eine Dauer von  $\geq 12$  und  $\geq 16$  Wochen und des Endpunkts Transfusionslast gebeten.

## 2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 23.11.2020 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Informationen und ergänzenden Analysen zu:

- Studienverlauf, Patientenfluss
- Exposition gegenüber der Studienmedikation
- Protokollverletzungen
- Verschlechterung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)
- RR inkl. 95%-KI zu allen relevanten Endpunkten der Kategorie Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit

der Studie MEDALIST bewertet.

Zudem werden die Ergebnisse für die Endpunkte Transfusionsfreiheit (von  $\geq 12$  und  $\geq 16$  Wochen) und Transfusionslast basierend auf den mit dem Herstellerdossier eingereichten Analysen und den im Stellungnahmeverfahren vorgelegten ergänzenden Analysen dargestellt.

## 3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Luspatercept wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 23.11.2020 [5]
- Ergänzende Analysen zum Datenschnitt 8. Mai 2018 [2,3,4]
- Studienbericht und ergänzende Analysen [1]

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studiencharakteristika

In Tabelle 1 ist der Studienverlauf der Studie MEDALIST während der primären Behandlungsphase (Woche 1 bis 24) abgebildet. Der relative Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Einnahme der Studienmedikation bzw. die Studie in den ersten 24 Wochen abbrachen, ist höher unter Luspatercept- als unter Placebobehandlung. Der Abbruch der Luspaterceptbehandlung erfolgte hauptsächlich aufgrund des Auftretens von UE und wegen des Rückzugs der Einverständniserklärung. Die Placebobehandlung wurde vornehmlich aufgrund des Entzugs der Einverständniserklärung abgebrochen. Die mittlere Behandlungs- und Beobachtungsdauer während der primären Behandlungsphase unterscheidet sich kaum zwischen den beiden Studienarmen.

Tabelle 1: Allgemeine Angaben zur Studie MEDALIST Studienwoche 1 bis 24 – ITT-Population<sup>1)</sup>

Studie MEDALIST	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76
Abbruch der Studie, n (%)	12 (7,8)	5 (6,6)
Tod, n (%)	6 (3,9)	2 (2,6)
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	5 (3,3)	3 (3,9)
Andere Gründe, n (%)	1 (0,7)	0
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	25 (16,3)	8 (10,5)
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	8 (5,2)	4 (5,3)
Aufgrund von UE, n (%)	10 (6,5)	1 (1,3)
Mangelnde Wirksamkeit, n (%)	3 (2,0)	1 (1,3)
Andere Gründe, n (%)	2 (1,3)	2 (2,6)
Krankheitsprogression, n (%)	1 (0,7)	0
Protokollverletzung, n (%)	1 (0,7)	0
Vollständiger Abschluss der 24-Wochen-Behandlungsdauer <sup>2)</sup> , n (%)	128 (83,7)	68 (89,5)
Mittlere Behandlungsdauer in Wochen, MW (SD)	22,8 (3,68)	23,0 (3,30)
Mittlere Beobachtungsdauer in Wochen, MW (SD)	23,6 (2,13)	23,5 (2,96)

<sup>1)</sup> ITT-Population: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

<sup>2)</sup> Die 24-Wochen-Behandlungsphase galt als abgeschlossen, wenn sowohl das Datum des Behandlungsendes + 20 Tage  $\geq$  Behandlungsbeginn + 161 Tage betrug und mindestens 8 Dosen Studienmedikation verabreicht wurden.

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; ITT: Intention-to-Treat; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

#### Exposition mit der Studienmedikation

Die Exposition gegenüber der Studienmedikation während der primären Behandlungsphase ist in Tabelle 2 dargestellt. Die Dauer der Exposition, die Anzahl der Dosen und die mittlere Therapiezyklusdauer unterschieden sich in der primären Behandlungsphase nicht zwischen den Studienarmen. Die kumulative Dosis ist jedoch im Placeboarm höher als im Luspaterceptarm, was sich auch in einem höheren relativen Anteil an Patientinnen und Patienten mit Dosiserhöhungen im Placebo- gegenüber dem Luspaterceptarm widerspiegelt. Dosisreduktionen während der primären Behandlungsphase wurden unter Placebo keine vorgenommen. Im Luspaterceptarm erfolgten Dosisreduktionen bei einem kleinen relativen Anteil der Patientinnen und Patienten.

Tabelle 2: Exposition der Studienmedikation in der Studie MEDALIST Studienwoche 1 bis 24 – Sicherheitspopulation<sup>1)</sup>

Studie MEDALIST	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76
<i>Dauer der Exposition in Wochen</i>		
MW (SD)	22,8 (3,7)	23,0 (3,3)
Median (min; max)	24,1 (6; 24)	24,0 (7; 24)
<i>Anzahl Dosen</i>		
MW (SD)	7,7 (1,6)	7,9 (1,2)
Median (min; max)	8,0 (2; 9)	8,0 (3; 9)
<i>Mittlere Dauer der Zyklen zwischen den Dosen (Tage)</i>		
MW (SD)	21,1 (3,5)	20,4 (1,1)
Median (min; max)	21,0 (19; 42)	21,0 (17; 24)
<i>Kumulative Dosis (mg)</i>		
MW (SD)	703,8 (241,9)	818,7 (253,1)
Median (min; max)	708,9 (151; 1290)	811,1 (226; 1733)
<i>Dosisanpassungen</i>		
Verzögerung, n (%)	37 (24,2)	5 (6,6)
Erhöhung, n (%)	105 (68,6)	68 (89,5)
auf 1,33 mg/kg	104 (68,0)	68 (89,5)
auf 1,75 mg/kg	66 (43,1)	57 (75,0)
Reduktion, n (%)	9 (5,9)	0
auf 0,8 mg/kg	9 (5,9)	0
auf 0,6 mg/kg	1 (0,7)	0
auf 0,45 mg/kg	0	0

<sup>1)</sup> Sicherheitspopulation: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; Min: Minimum; Max: Maximum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

### Begleitmedikation

Angaben zur Begleitmedikation beschränken sich für die primäre Studienphase allein auf die Eisenchelatherapie (siehe Tabelle 3). Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die während der primären Behandlungsphase Eisenchelate einnahmen, war in den beiden Studienarmen ausgewogen.

Es wurden keine weiteren Angaben zur Begleitmedikation vom pU mit der schriftlichen Stellungnahme oder dem Dossier vorgelegt.

Tabelle 3: Begleitmedikation in der Studie MEDALIST Studienwoche 1 bis 24

Studie MEDALIST n (%)	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76
<b>Mind. 1 Begleitmedikation</b>	<b>k. A.</b>	<b>k. A.</b>
Eisenchelatherapie <sup>1)</sup>	17 (11,1)	8 (10,5)

<sup>1)</sup> Gezählt wurden Personen mit mindestens einer Eisenchelatherapie.

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

## Protokollverletzungen

Angaben zu Protokollabweichungen und Protokollverletzungen während der primären Behandlungsphase sind in Tabelle 4 dargestellt. Protokollabweichungen wurden bei der überwiegenden Mehrheit der 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 annähernd 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 4: Angaben Protokollabweichungen und Protokollverletzungen in der Studie MEDALIST Studienwoche 1 bis 24 – Sicherheitspopulation<sup>1)</sup>

Studie MEDALIST	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76
<i>Mind. eine Protokollabweichung, n (%)</i>	144 (94,1)	67 (88,2)
Fehlende Visite oder Erhebung/Prozedur	129 (84,3)	63 (82,9)
Aspekte des Prüfmedikaments	65 (42,5)	29 (38,2)
Problem mit Einverständniserklärung	55 (35,9)	21 (27,6)
Verletzung GCP	17 (11,1)	11 (14,5)
Visite oder Erhebung/Prozedur nicht innerhalb vorgesehenem Zeitfenster	24 (15,7)	14 (18,4)
Andere Gründe	19 (12,4)	10 (13,2)
Entwicklung eines Abbruchkriteriums, aber Studienmedikation nicht beendet	4 (2,6)	0
Verletzung Einschlusskriterium	2 (1,3)	5 (6,6)
<i>Mind. eine Protokollverletzung, n (%)</i>	16 (10,5)	6 (7,9)
Verletzung Einschlusskriterium	9 (5,9)	3 (3,9)
Verletzung GCP	5 (3,3)	2 (2,6)
Aspekte des Prüfmedikaments	2 (1,3)	0
Begleitmedikation und/oder Begleitprozedur	1 (0,7)	0
Fehlende Visite oder Erhebung/Prozedur	0	1 (1,3)

<sup>1)</sup> Sicherheitspopulation: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; GCP: Good clinical practice (gute klinische Praxis)

## 4.2 Morbidität

### Transfusionsfreiheit

Die Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit von  $\geq 12$ ,  $\geq 16$  und  $\geq 24$  Wochen sind in der Tabelle 5 dargestellt. Für alle Zeiträume der Transfusionsfreiheit liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienmedikationen zugunsten der Therapie von Luspatercept vor. Die Konfidenzintervalle der RR werden mit zunehmender Dauer der Transfusionsunabhängigkeit breiter, da die Ereigniszahl insgesamt, aber insbesondere im Placeboarm abnimmt.

*Tabelle 5: Transfusionsfreiheit zwischen Studienwoche 1 bis 24; Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – ITT-Population<sup>1)</sup>*

Studie MEDALIST	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76
<b>Transfusionsfreiheit ≥ 12 Wochen</b>		
n (%)	43 (28,1)	6 (7,9)
RR (Luspatercept vs. Placebo) [95%-KI] p-Wert <sup>2)</sup>	3,50 [1,59; 7,68] < 0,001	
<b>Transfusionsfreiheit ≥ 16 Wochen</b>		
n (%)	29 (19,0)	3 (3,9)
RR (Luspatercept vs. Placebo) [95%-KI] p-Wert <sup>2)</sup>	4,82 [1,53; 15,21] 0,002	
<b>Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen</b>		
n (%)	20 (13,1)	1 (1,3)
RR (Luspatercept vs. Placebo) [95%-KI] p-Wert <sup>2)</sup>	9,84 [1,36; 71,31] 0,003	

<sup>1)</sup> ITT-Population: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

<sup>2)</sup> RR (Luspatercept vs. Placebo) mit 95% KI und p-Wert wurden berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methodik stratifiziert für Transfusionslast (≥ 6 EK-Einheiten / 8 Wochen vs. < 6 EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Score zu Baseline (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär).

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; RR: Risk Ratio/Relatives Risiko

### Transfusionslast

Die Transfusionslast war definiert als Erreichen der HI-E-(hematologic improvement erythrocytes)-Kriterien gemäß Cheson et al. 2006 [6]. Das Erreichen der Kriterien muss über einen Zeitraum von mindestens 56 zusammenhängenden Tagen während der primären Behandlungsphase angedauert haben (nähere Informationen [7]). Die Ergebnisse zur Reduktion der Transfusionslast sind in Tabelle 6 dargestellt. Es zeigt sich in diesem Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Luspatercept im Vergleich zu Placebo.

*Tabelle 6: Reduktion der Transfusionslast (mHI-E) zwischen Studienwoche 1 bis 24; Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – ITT-Population<sup>1)</sup>*

Studie MEDALIST	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76
<b>Erreichen mHI-E</b>		
n (%)	81 (52,9)	9 (11,8)
RR (Luspatercept vs. Placebo) [95%-KI] <sup>2)</sup> p-Wert	4,44 [2,38; 8,30] < 0,001	

<sup>1)</sup> ITT-Population: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

<sup>2)</sup> RR (Luspatercept vs. Placebo) mit 95%-KI und p-Wert wurden berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methodik stratifiziert für Transfusionslast (≥ 6 EK-Einheiten / 8 Wochen vs. < 6 EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Score zu Baseline (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär).

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; mHI-E: Modified hematologic improvement - erythroid (modifiziertes erythroides Ansprechen); RR: Risk Ratio/Relatives Risiko

### Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Ergebnisse zur Veränderung der Symptomatik zwischen Baseline und Woche 24 gemessen mittels EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 7 dargestellt. Während der primären Behandlungsphase zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Verbesserung der Symptomatik zwischen den Studienarmen. Eine Verschlechterung der Fatigue wiesen statistisch signifikant mehr Patientinnen und Patienten unter Luspatercept- als unter Placebobehandlung auf. Im Item Schlaflosigkeit zeigte sich, dass signifikant weniger Patientinnen und Patienten im Luspaterceptarm eine Verschlechterung im Vergleich zu Placebo aufwiesen. Das 95%-Konfidenzintervall des RR schließt bei der Responderanalyse zur Verschlechterung der Schlaflosigkeit jedoch die 1 (Null-Effekt) ein.

Tabelle 7: Responderanalysen zur Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 zwischen Studienwoche 1 bis 24; Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – HRQoL-Population<sup>1)</sup>

Studie MEDALIST EORTC QLQ-C30 Symptomskalen bzw. -items		Luspatercept + BSC n <sup>2)</sup> /N <sup>3)</sup> (%)	Placebo + BSC n <sup>2)</sup> /N <sup>3)</sup> (%)	RR [95%-KI] <sup>4)</sup> p-Wert <sup>5)</sup>
Fatigue	Verbesserung	32/110 (29,1)	24/54 (44,4)	0,79 [0,60; 1,03] 0,06
	Verschlechterung	51/110 (46,4)	14/54 (25,9)	1,32 [1,06; 1,62] 0,01
Übelkeit und Erbrechen	Verbesserung	17/111 (15,3)	5/54 (9,3)	1,19 [0,92; 1,55] 0,26
	Verschlechterung	17/111 (15,3)	7/54 (13,0)	1,06 [0,79; 1,41] 0,70
Schmerz	Verbesserung	25/110 (22,7)	14/54 (25,9)	0,93 [0,72; 1,21] 0,58
	Verschlechterung	28/110 (25,5)	14/54 (25,9)	1,01 [0,79; 1,28] 0,96
Dyspnoe	Verbesserung	24/107 (22,4)	16/54 (29,6)	0,87 [0,65; 1,16] 0,33
	Verschlechterung	30/107 (28,0)	10/54 (18,5)	1,19 [0,94; 1,50] 0,17
Appetitverlust	Verbesserung	22/110 (20,0)	9/53 (17,0)	1,07 [0,83; 1,38] 0,62
	Verschlechterung	22/110 (20,0)	10/53 (18,9)	1,02 [0,78; 1,34] 0,88
Schlaflosigkeit	Verbesserung	28/109 (25,7)	18/54 (33,3)	0,89 [0,68; 1,15] 0,35
	Verschlechterung	19/109 (17,4)	18/54 (33,3)	0,72 [0,51; 1,01] 0,03
Obstipation	Verbesserung	31/111 (27,9)	13/53 (24,5)	1,06 [0,84; 1,34] 0,62
	Verschlechterung	15/111 (13,5)	5/53 (9,4)	1,12 [0,84; 1,48] 0,48
Diarrhö	Verbesserung	11/111 (9,9)	6/53 (11,3)	0,93 [0,65; 1,35] 0,71
	Verschlechterung	16/111 (14,4)	5/53 (9,4)	1,15 [0,88; 1,49] 0,37
Finanzielle Schwierigkeiten	Verbesserung	13/109 (11,9)	9/53 (17,0)	0,86 [0,59; 1,24] 0,37
	Verschlechterung	10/109 (9,2)	6/53 (11,3)	0,93 [0,63; 1,38] 0,71

<sup>1)</sup> HRQoL-Population: Luspatercept + BSC: n = 149; Placebo + BSC: n = 76

<sup>2)</sup> Responder gemäß einer Veränderung der Symptomatik um 10 Punkte zw. Baseline und Woche 24.

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

<sup>4)</sup> RR (Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC) wurde stratifiziert unter Berücksichtigung der Faktoren Transfusionslast und IPSS-R-Score berechnet.

<sup>5)</sup> Der p-Wert wurde stratifiziert nach Transfusionslast und IPSS-R-Score mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

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; n: Anzahl Responder; N: Bezugsgröße; RR: Risk Ratio/Relatives Risiko

## Hospitalisierung

In Tabelle 8 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 8: Hospitalisierung zwischen Studienwoche 1 bis 24; Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – ITT-Population<sup>1)</sup>

Studie MEDALIST	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2)</sup>
Personen mit Hospitalisierung jeglicher Ursache, n <sup>4)</sup> (%)	34 (22,2)	17 (22,4)	0,99 [0,60; 1,64] 0,98
Gründe für Hospitalisierungen <sup>3)</sup> , n <sup>4)</sup> (%)			
UE	30 (19,6)	13 (17,1)	
Elektive Behandlung einer bereits bestehenden Erkrankung	1 (0,7)	3 (3,9)	
Nicht-Protokollbedingte Untersuchung	1 (0,7)	2 (2,6)	
Behandlung geplant vor Gabe Einverständniserklärung	2 (1,3)	0	
Protokollbedingte Behandlung	1 (0,7)	0	
Soziale, technische oder praktische Gründe in Abwesenheit eines UE	1 (0,7)	0	
Transfusion	0	1 (1,3)	-
Personen mit Hospitalisierungen aufgrund UE und/oder Transfusionen, n (%)	30 (19,6)	13 (17,1)	1,15 [0,64; 2,06] 0,64

<sup>1)</sup> ITT-Population: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

<sup>2)</sup> RR (Luspatercept vs. Placebo) mit 95%-KI und p-Wert wurden berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methodik stratifiziert für Transfusionslast ( $\geq 6$  EK-Einheiten / 8 Wochen vs.  $< 6$  EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Score zu Baseline (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär).

<sup>3)</sup> Eine Person konnte wegen mehrerer Gründe hospitalisiert werden.

<sup>4)</sup> 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; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung; RR: Risk Ratio/Relatives Risiko; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

## 4.3 Lebensqualität

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Ergebnisse zur Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen Baseline und Woche 24 gemessen mittels EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 9 dargestellt. Während der primären Behandlungsphase zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verschlechterung der körperlichen Funktion zuungunsten der Therapie mit Luspatercept im Vergleich zu Placebo. Unterschiede zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren nicht statistisch signifikant.

*Tabelle 9: Responderanalysen zur Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 zwischen Studienwoche 1 bis 24; Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – HRQoL-Population<sup>1)</sup>*

Studie MEDALIST <sup>1)</sup> EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, Gesamteinschätzung		Luspatercept + BSC n <sup>2)</sup> /N <sup>3)</sup> (%)	Placebo + BSC n <sup>2)</sup> /N <sup>3)</sup> (%)	RR [95%-KI] <sup>4)</sup> p-Wert <sup>5)</sup>
Körperliche Funktion	Verbesserung	25/111 (22,5)	18/54 (33,3)	0,83 [0,62; 1,11] 0,16
	Verschlechterung	34/111 (30,6)	7/54 (13,0)	1,33 [1,09; 1,62] 0,02
Rollenfunktion	Verbesserung	30/111 (27,0)	18/54 (33,3)	0,90 [0,71; 1,16] 0,41
	Verschlechterung	35/111 (31,5)	20/54 (37,0)	0,92 [0,73; 1,16] 0,48
Emotionale Funktion	Verbesserung	18/111 (16,2)	11/53 (20,8)	0,91 [0,67; 1,24] 0,53
	Verschlechterung	29/111 (26,1)	13/53 (24,5)	1,04 [0,82; 1,32] 0,75
Kognitive Funktion	Verbesserung	29/111 (26,1)	14/53 (26,4)	1,00 [0,78; 1,28] 0,99
	Verschlechterung	29/111 (26,1)	17/53 (32,1)	0,91 [0,70; 1,17] 0,45
Soziale Funktion	Verbesserung	26/111 (23,4)	16/53 (30,2)	0,88 [0,67; 1,15] 0,31
	Verschlechterung	37/111 (33,3)	16/53 (30,2)	1,06 [0,84; 1,33] 0,63
Gesamteinschätzung	Verbesserung	31/111 (27,9)	12/53 (22,6)	1,09 [0,87; 1,36] 0,49
	Verschlechterung	33/111 (29,7)	10/53 (18,9)	1,20 [0,97; 1,49] 0,13

<sup>1)</sup> HRQoL-Population: Luspatercept + BSC: n = 149; Placebo + BSC: n = 76

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

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

<sup>4)</sup> RR (Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC) wurde stratifiziert unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren und IPSS-R-Risikoscore berechnet.

<sup>5)</sup> Der p-Wert wurde stratifiziert nach Transfusionslast und IPSS-R-Score mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

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; n: Anzahl Responder; N: Bezugsgröße; RR: Risk Ratio/Relatives Risiko

## 4.4 Sicherheit

In Tabelle 10 findet sich die zusammenfassende Darstellung der Sicherheitsereignisse während der primären Behandlungsphase in der Studie MEDALIST. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 10: Zusammenfassung der UE während Woche 1 bis 24 in der Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – Sicherheitspopulation<sup>1)</sup>

Personen mit mindestens einem ..., n (%) <sup>1)</sup>	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76	RR <sup>2)</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>3)</sup>
UE	145 (94,8)	70 (92,1)	-. <sup>4)</sup>
UE des NCI-CTCAE-Grades $\geq$ 3	54 (35,3)	27 (35,5)	0,99 [0,68; 1,42] 0,97
SUE	40 (26,1)	16 (21,1)	1,25 [0,75; 2,08] 0,40
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>5)</sup>	12 (7,8)	4 (5,3)	1,54 [0,50; 4,79] 0,47

<sup>1)</sup> Sicherheitspopulation: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

<sup>2)</sup> RR (Luspatercept vs. Placebo) mit 95%-KI wurden berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert für Transfusionslast ( $\geq$  6 EK-Einheiten / 8 Wochen vs.  $<$  6 EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Score zu Baseline (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär).

<sup>3)</sup> Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

<sup>4)</sup> Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

<sup>5)</sup> 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; KI: Konfidenzintervall; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; RR: Risk Ratio/Relatives Risiko; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

### Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades

In der Studie MEDALIST zeigten sich bis Studienwoche 24 statistisch signifikante Nachteile für Luspatercept gegenüber Placebo für folgende UE jeglichen Schweregrades: PT Asthenie und Schwindelgefühl sowie SOC Gastrointestinale Erkrankungen. Das 95%-Konfidenzintervall des RR schließt beim PT Schwindelgefühl und Asthenie jedoch die 1 (Null-Effekt) ein (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Personen mit UE zwischen Studienwoche 1 bis 24 mit Inzidenz  $\geq$  10 % bzw.  $\geq$  1 % und  $\geq$  10 Personen mit Ereignis in einem Behandlungsarm, Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – Sicherheitspopulation<sup>1)</sup>

MedDRA Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76	RR <sup>2)</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>3)</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>92 (60,1)</b>	<b>36 (47,4)</b>	<b>1,26 [0,96; 1,66] 0,07</b>
Asthenie	28 (18,3)	6 (7,9)	2,29 [1,00; 5,26] 0,04
Fatigue	31 (20,3)	9 (11,8)	1,68 [0,84; 3,37] 0,12
Fieber	10 (6,5)	5 (6,6)	0,93 [0,34; 2,56] 0,99
Ödem peripher	18 (11,8)	11 (14,5)	0,83 [0,40; 1,70] 0,56
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>32 (20,9)</b>	<b>11 (14,5)</b>	<b>1,39 [0,74; 2,59] 0,24</b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>22 (14,4)</b>	<b>15 (19,7)</b>	<b>0,72 [0,40; 1,30] 0,30</b>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>28 (18,3)</b>	<b>9 (11,8)</b>	<b>1,54 [0,77; 3,06] 0,21</b>
Hypertonie	10 (6,5)	5 (6,6)	1,01 [0,35; 2,87] 0,99
<b>Untersuchungen</b>	<b>26 (17,0)</b>	<b>10 (13,2)</b>	<b>1,28 [0,64; 2,56] 0,45</b>

MedDRA Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76	RR <sup>2)</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>3)</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>22 (14,4)</b>	<b>12 (15,8)</b>	<b>0,87 [0,46; 1,67] 0,78</b>
Anämie	10 (6,5)	5 (6,6)	0,96 [0,33; 2,73] 0,99
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>19 (12,4)</b>	<b>12 (15,8)</b>	<b>0,76 [0,38; 1,52] 0,48</b>
Sturz	11 (7,2)	5 (6,6)	1,05 [0,37; 3,00] 0,87
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	<b>78 (51,0)</b>	<b>25 (32,9)</b>	<b>1,55 [1,08; 2,23] 0,01</b>
Diarrhö	24 (15,7)	6 (7,9)	2,03 [0,86; 4,80] 0,10
Obstipation	14 (9,2)	6 (7,9)	1,15 [0,46; 2,87] 0,75
Übelkeit	23 (15,0)	6 (7,9)	1,95 [0,82; 4,61] 0,13
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>21 (13,7)</b>	<b>7 (9,2)</b>	<b>1,43 [0,64; 3,19] 0,33</b>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>19 (12,4)</b>	<b>7 (9,2)</b>	<b>1,33 [0,59; 2,99] 0,47</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>57 (37,3)</b>	<b>26 (34,2)</b>	<b>1,10 [0,75; 1,60] 0,65</b>
Infektion der oberen Atemwege	10 (6,5)	2 (2,6)	2,43 [0,53; 11,05] 0,21
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>12 (7,8)</b>	<b>1 (1,3)</b>	<b>5,87 [0,79; 43,92] 0,05</b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenkrankungen</b>	<b>52 (34,0)</b>	<b>27 (35,5)</b>	<b>0,97 [0,67; 1,41] 0,82</b>
Myalgie	10 (6,5)	5 (6,6)	1,02 [0,36; 2,88] 0,99
Rückenschmerzen	21 (13,7)	5 (6,6)	2,16 [0,84; 5,52] 0,11
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>60 (39,2)</b>	<b>17 (22,4)</b>	<b>1,74 [1,10; 2,76] 0,01</b>
Kopfschmerz	21 (13,7)	5 (6,6)	2,18 [0,84; 5,68] 0,11
Schwindelgefühl	23 (15,0)	4 (5,3)	2,74 [0,98; 7,66] 0,03
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>50 (32,7)</b>	<b>21 (27,6)</b>	<b>1,14 [0,75; 1,75] 0,44</b>
Dyspnoe	18 (11,8)	4 (5,3)	2,06 [0,72; 5,93] 0,12
Husten	20 (13,1)	8 (10,5)	1,22 [0,56; 2,66] 0,58
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>42 (27,5)</b>	<b>16 (21,1)</b>	<b>1,29 [0,78; 2,13] 0,30</b>

<sup>1)</sup> Sicherheitspopulation: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

<sup>2)</sup> RR (Luspatercept vs. Placebo) mit 95%-KI wurden berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert für Transfusionslast ( $\geq 6$  EK-Einheiten / 8 Wochen vs.  $< 6$  EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Score zu Baseline (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär).

<sup>3)</sup> Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Risk Ratio/Relatives Risiko; UE: Unerwünschte(s) Ereignisse

### Schwere Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad $\geq 3$

In Tabelle 12 sind UE des CTCAE-Grades  $\geq 3$  in der primären Behandlungsphase (bis Studienwoche 24) dargestellt. Für die PT und SOC, für die eine statistische Auswertung möglich war, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von schweren UE. Für die SOC Erkrankungen des Nervensystems wurde keine statistische Auswertung durchgeführt, da bis

Woche 24 keine Ereignisse im Placeboarm auftraten. Unter Luspaterceptbehandlung wurden 8 Personen mit Erkrankungen des Nervensystems mit einem Schweregrad  $\geq 3$  beobachtet.

*Tabelle 12: Personen mit UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  zwischen Studienwoche 1 bis 24 mit Inzidenz  $\geq 5$  % mit Ereignis in einem Behandlungsarm, Studie MEDALIST zum Datenschnitt 8. Mai 2018 – Sicherheitspopulation<sup>1)</sup>*

MedDRA Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76	RR <sup>2)</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>3)</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>13 (8,5)</b>	<b>8 (10,5)</b>	<b>0,76 [0,33; 1,75] 0,62</b>
Anämie	9 (5,9)	4 (5,3)	1,07 [0,33; 3,39] 0,85
Neutropenie	5 (3,3)	5 (6,6)	0,46 [0,14; 1,52] 0,25
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>14 (9,2)</b>	<b>7 (9,2)</b>	<b>1,03 [0,44; 2,42] 0,99</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>12 (7,8)</b>	<b>3 (3,9)</b>	<b>1,97 [0,57; 6,77] 0,26</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>12 (7,8)</b>	<b>3 (3,9)</b>	<b>1,97 [0,58; 6,70] 0,26</b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>8 (5,2)</b>	<b>3 (3,9)</b>	<b>1,29 [0,34; 4,91] 0,67</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>8 (5,2)</b>	<b>0</b>	<b>-<sup>4)</sup></b>

<sup>1)</sup> Sicherheitspopulation: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

<sup>2)</sup> RR (Luspatercept vs. Placebo) mit 95%-KI wurden berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert für Transfusionslast ( $\geq 6$  EK-Einheiten / 8 Wochen vs.  $< 6$  EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Score zu Baseline (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär).

<sup>3)</sup> Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

<sup>4)</sup> Keine Berechnung durchgeführt.

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

## SUE

Während der primären Behandlungsphase zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten von SUE zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 13).

*Tabelle 13: 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<sup>1)</sup>*

MedDRA Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)	Luspatercept + BSC N = 153	Placebo + BSC N = 76	RR <sup>2)</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>3)</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>14 (9,2)</b>	<b>8 (10,5)</b>	<b>0,89 [0,40; 1,99] 0,74</b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>8 (5,2)</b>	<b>3 (3,9)</b>	<b>1,29 [0,34; 4,91] 0,67</b>

<sup>1)</sup> Sicherheitspopulation: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

<sup>2)</sup> RR (Luspatercept vs. Placebo) mit 95%-KI wurden berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert für Transfusionslast ( $\geq 6$  EK-Einheiten / 8 Wochen vs.  $< 6$  EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Score zu Baseline (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär).

<sup>3)</sup> Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, RR: Risk Ratio/Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

## 4.5 Verzerrungspotential

Basierend auf den mit der Stellungnahme eingereichten Informationen und Auswertungen hat sich die Einschätzung des Verzerrungspotentials gegenüber der Einschätzung in der Nutzenbewertung geändert. Das Verzerrungspotential der Studie MEDALIST ist in Tabelle 14 und der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 14: 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 <sup>1)</sup>	Ja <sup>1)</sup>	Ja <sup>2)</sup>	Ja <sup>3)</sup>	Nein <sup>4)</sup>	Nein <sup>5)6)7)8)</sup>	Niedrig

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> 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.

<sup>3)</sup> 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.

<sup>4)</sup> Die SAP wurden am 31. Mai 2018 bzw. 12. Juni 2018, also nach Datenschnitt am 8. Mai 2018 finalisiert. Die Entblindung der Daten gegenüber dem Sponsor erfolgte am 20.06.2018.

<sup>5)</sup> Unzureichende/keine Angaben zu Begleitmedikation und Folgetherapien zu Woche 24.

<sup>6)</sup> 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.

<sup>7)</sup> Es gibt Unterschiede zwischen den Studienarmen in der Häufigkeit der Begleitmedikation zum Datenschnitt 8. Mai 2018 (mind. Studienwoche 48): „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.

<sup>8)</sup> 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

Tabelle 15: 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 <sup>1)</sup>	Niedrig
Transfusionsfreiheit	Ja <sup>2)</sup>	Ja <sup>3)</sup>	Nein	Nein <sup>4)</sup>	Niedrig

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

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> 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.

<sup>3)</sup> Patientinnen und Patienten, die die Studie abbrachen, wurden als Non-Responder gewertet. Dies betrifft n = 25 (16,3 %) im Luspaterceptarm und n = 8 (10,5 %) im Placeboarm.

<sup>4)</sup> Angaben zu Begleitmedikation und Folgetherapien zu Woche 24 sind den Studienunterlagen nicht zu entnehmen.

<sup>5)</sup> 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.

<sup>6)</sup> 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.

<sup>7)</sup> 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. Zu Woche 24 liegt eine hohe Anzahl an fehlenden Werten vor mit einem Anteil von über 25 % an fehlenden Werten in beiden Studienarmen bezogen auf die ITT-Population.

<sup>8)</sup> Auswertungen basieren auf der Sicherheitspopulation: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76.

<sup>9)</sup> 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.

<sup>10)</sup> Die Auswahl von UE von besonderem Interesse unterscheidet sich zwischen SAP, Studienbericht und dem Modul 4 des Herstelldossiers (siehe Nutzenbewertung [7]).

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

## 5 Diskussion

### 5.1 Design und Methodik der Studie MEDALIST

Die in der Nutzenbewertung angemerkenen Informationslücken zum Studienverlauf, Patientenfluss und Exposition gegenüber der Studienmedikation während der primären Behandlungsphase (Woche 1 bis 24) wurden durch die ergänzenden Analysen mit der schriftlichen Stellungnahme des pU geschlossen [2,3,4,5]. Informationen zu Begleitmedikation und Folgetherapien wurden jedoch nicht vorgelegt. Es ist weiterhin unklar, ob, welche Art und aus welchen Gründen Begleitmedikation zwischen Woche 1 und 24 verabreicht wurde. Als Begleitmedikation gilt auch die BSC-Therapie, welche in beiden Studienarmen bedarfsgerecht verabreicht werden konnte. Unterschiede in der Anzahl und Häufigkeit der EK-Transfusionen zwischen den beiden Therapiearmen sind größtenteils unbekannt. Zwar wurde die mittlere Veränderung der Transfusionslast als Endpunkt im Modul 4 des Herstellerdossiers dargestellt, jedoch beziehen sich diese Angaben nur auf Patientinnen und Patienten, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 24 verwertbare Angaben zur Transfusionslast aufwiesen. Zur Einschätzung der BSC-Therapie wäre eine deskriptive Darstellung der Anzahl der EK-Transfusionen und Häufigkeit der Transfusionsereignisse je Studienarm über die primäre Studienphase wünschenswert gewesen.

Informationen zu Protokollabweichungen und -verletzungen während der primären Studienphase wurden mit der schriftlichen Stellungnahme vorgelegt. Protokollverletzungen traten dabei etwas häufiger im Luspatercept- als im Placeboarm auf und waren mehrheitlich durch Verletzung der Einschlusskriterien bedingt. Es wird aufgrund der relativ überschaubaren Anzahl an Protokollverletzungen, die sich zudem nicht deutlich zwischen den Studienarmen unterscheidet, von keinem gravierenden Einfluss auf das Verzerrungspotential der Studie ausgegangen.

Insgesamt bleibt die Einschätzung des Verzerrungspotentials der Studie MEDALIST bestehen. Es wird auf Studienebene von einem niedrigen Verzerrungspotential für die primäre Behandlungsphase (Woche 1 bis 24) ausgegangen. Ab Woche 25 ist mit einer erheblichen Anzahl an Therapieabbrüchern zu rechnen, die wahrscheinlich Patientinnen und Patienten unter Placebobehandlung stärker betreffen als unter Luspaterceptbehandlung.

### 5.2 Morbidität

#### Transfusionsfreiheit und Transfusionslast

Anhand der mit der Stellungnahme eingereichten Analysen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied sowohl in den unterschiedlichen Dauern der Transfusionsfreiheit als auch Transfusionslast, der zugunsten der Medikation mit Luspatercept ausfällt. Die Einschätzungen aus der Nutzenbewertung [7] bezüglich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte bleiben bestehen.

#### Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Es liegen Responderanalysen sowohl für die Verschlechterung als auch Verbesserung der Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 für die primäre Behandlungsphase vor. In der Skala Fatigue zeigt sich für die Verschlechterung ein statistisch signifikanter Nachteil für Luspatercept gegenüber der Behandlung mit Placebo, während im Item Schlaflosigkeit ein

statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Luspatercept im Vergleich zu Placebo zu beobachten war. Der pU argumentiert in der schriftlichen Stellungnahme, dass der Nachteil in der Skala Fatigue durch die Unterschiede in der Anzahl der verabreichten EK-Transfusionen zwischen den Studienarmen erklärbar sei. Es liegen jedoch keine Angaben zur Anzahl und Häufigkeit der EK-Transfusionen bzw. zur Begleitmedikation im Allgemeinen für die primäre Behandlungsphase vor. Der verzerrende Einfluss der Begleitmedikation bzw. der BSC-Therapie kann nicht abschließend bewertet werden. Zudem wurde bei Therapieabbruch die Erhebung der Symptomatik nicht fortgeführt, was u. a. zu dem hohen Anteil an fehlenden Werten zu Woche 24 beigetragen hat. Das Verzerrungspotential wird vor diesem Hintergrund als hoch bewertet. Die in der Nutzenbewertung angemerkten Einschränkungen bzgl. der ergebnisgesteuerten Berichterstattung, Unklarheiten im Studienverlauf und Patientenfluss sowie fehlenden adäquaten Effektschätzer sind durch die mit der Stellungnahme eingereichten Informationen und ergänzenden Analysen ausgeräumt.

### **Hospitalisierung**

Unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren bei der Berechnung der RR zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Endpunkt Hospitalisierung zwischen den Studienarmen. Die Einschätzungen aus der Nutzenbewertung bezüglich Operationalisierung, Patientenrelevanz, Validität und Verzerrungspotential bleiben bestehen.

## **5.3 Lebensqualität**

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**

Während der primären Behandlungsphase zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verschlechterung der körperlichen Funktion zuungunsten der Therapie mit Luspatercept im Vergleich zu Placebo. Der pU argumentiert in der schriftlichen Stellungnahme, dass der Nachteil in der Skala körperliche Funktion durch die Unterschiede in der Anzahl der verabreichten EK-Transfusionen zwischen den Studienarmen erklärbar sei. Die Nachvollziehbarkeit und Interpretation ist, genau wie bei der Skala Fatigue (siehe oben) durch die fehlenden Informationen zur Anzahl und Häufigkeit der EK-Transfusionen bzw. zur Begleitmedikation im Allgemeinen eingeschränkt. Der verzerrende Einfluss der Begleitmedikation bzw. der BSC-Therapie kann für diesen Endpunkt nicht abschließend bewertet werden. Zudem wurde bei Therapieabbruch die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht fortgeführt, was u. a. zu dem hohen Anteil an fehlenden Werten zu Woche 24 beigetragen hat. Das Verzerrungspotential wird vor diesem Hintergrund als hoch bewertet. Die in der Nutzenbewertung angemerkten Einschränkungen bzgl. der ergebnisgesteuerten Berichterstattung, Unklarheiten im Studienverlauf und Patientenfluss sowie fehlenden adäquaten Effektschätzer sind durch die mit der Stellungnahme eingereichten Informationen und ergänzenden Analysen ausgeräumt.

## **5.4 Sicherheit**

Für die Endpunktkategorie Sicherheit wurden mit der Stellungnahme umfangreiche ergänzende Analysen zu stratifiziert ausgewerteten RR inkl. 95%-Konfidenzintervallen für die primäre Behandlungsphase vorgelegt. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den zusammenfassenden Sicherheitskategorien. Für UE jeglichen Schweregrades und schwere UE

des CTCAE-Grades  $\geq 3$  zeigen sich in einzelnen PT und SOC Nachteile für Luspatercept im Vergleich zu Placebo.

Die in der Nutzenbewertung diskutierten Einschränkungen bezüglich der Beobachtungsdauer haben weiterhin Bestand. Verlässliche vergleichende Analysen zur Sicherheit über Studienwoche 24 hinaus sind aus der Studie MEDALIST nicht zu erwarten. Die in der Nutzenbewertung angemerkten Einschränkungen bzgl. Unklarheiten im Studienverlauf, Patientenfluss, Exposition gegenüber der Studienmedikation und fehlenden adäquaten Effektschätzer sind durch die mit der Stellungnahme eingereichten Informationen und ergänzenden Analysen ausgeräumt. Das Verzerrungspotential wird insgesamt, trotz fehlender Informationen zur Begleitmedikation, als niedrig bewertet.

## 6 Zusammenfassung

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 (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie MEDALIST, Datenschnitt 8. Mai 2018

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
	<b>Luspatercept + BSC (N = 153) vs. Placebo + BSC N = 76</b>	
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtüberleben<sup>1)</sup></b> Anzahl Ereignisse, n (%) Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert (2-seitig) <sup>2)</sup>	12 (7,8) vs. 9 (11,8) 0,763 [0,318; 1,829]; 0,54	↔
<b>Morbidität</b>		
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)<sup>3)4)</sup></b> RR [95%-KI] <sup>5)</sup> , p-Wert <sup>6)</sup>	<u>Fatigue</u> Verbesserung: 0,79 [0,60; 1,03] 0,06 Verschlechterung: 1,32 [1,06; 1,62] 0,01  <u>Schlaflosigkeit</u> Verbesserung: 0,89 [0,68; 1,15] 0,35 Verschlechterung: 0,72 [0,51; 1,01] 0,03  <u>Verbleibende Skalen</u> Verbesserung: n. s. Verschlechterung: n. s.	↔ ↓ ↔ ↑ ↔ ↔
<b>Hospitalisierung jeglicher Ursache<sup>1) 8)</sup></b> RR [95%-KI], p-Wert <sup>7)</sup>	0,99 [0,60; 1,64] 0,98	↔
<b>Hospitalisierungen aufgrund UE und/oder Transfusionen<sup>1) 8)</sup></b> RR [95%-KI], p-Wert <sup>7)</sup>	1,15 [0,64; 2,06] 0,64	↔
<b>Lebensqualität</b>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)<sup>3)4)</sup></b> RR [95%-KI] <sup>5)</sup> , p-Wert <sup>6)</sup>	<u>Körperliche Funktion</u> Verbesserung: 0,83 [0,62; 1,11] 0,16 Verschlechterung: 1,33 [1,09; 1,62] 0,0161  <u>Verbleibende Skalen</u> Verbesserung: n. s. Verschlechterung: n. s.	↔ ↓ ↔ ↔
<b>Sicherheit<sup>9)</sup></b>		
<b>UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3</b> RR [95%-KI] <sup>10)</sup> , p-Wert <sup>11)</sup>	0,99 [0,68; 1,42] 0,97	↔
<b>SUE</b> RR [95%-KI] <sup>10)</sup> , p-Wert <sup>11)</sup>	1,25 [0,75; 2,08] 0,40	↔

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
	<b>Luspatercept + BSC (N = 153) vs. Placebo + BSC N = 76</b>	
<b>UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte<sup>12)</sup></b> RR [95%-KI] <sup>10)</sup> , p-Wert <sup>11)</sup>	1,54 [0,50; 4,79] 0,47	↔
<b>UE von besonderem Interesse, n (%)</b>		n. b. <sup>13)</sup>
SOC Prämaligne Erkrankung	2 (1,3) vs. 3 (3,9)	
SOC Malignitäten	5 (3,3) vs. 1 (1,3)	
PT Transformation zur AML	2 (1,3) vs. 1 (1,3)	
PT Progression zur Hochrisiko-MDS	1 (0,7) vs. 1 (1,3)	

<sup>1)</sup> ITT-Population: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

<sup>2)</sup> 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

<sup>3)</sup> HRQoL-Population: Luspatercept + BSC: n = 149; Placebo + BSC: n = 76

<sup>4)</sup> Responder gemäß einer Veränderung 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.

<sup>5)</sup> RR (Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC) wurde stratifiziert unter Berücksichtigung der Faktoren Transfusionslast und IPSS-R-Score berechnet.

<sup>6)</sup> Der p-Wert wurde stratifiziert nach Transfusionslast und IPSS-R-Score mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

<sup>7)</sup> RR (Luspatercept vs. Placebo) mit 95%-KI und p-Wert wurden berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert für Transfusionslast ( $\geq 6$  EK-Einheiten / 8 Wochen vs.  $< 6$  EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Score zu Baseline (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär).

<sup>8)</sup> Anteil Patientinnen und Patienten mit mind. einer Hospitalisierung zwischen Baseline und Woche 24.

<sup>9)</sup> Sicherheitspopulation: Luspatercept + BSC: n = 153; Placebo + BSC: n = 76

<sup>10)</sup> RR (Luspatercept vs. Placebo) mit 95%-KI und p-Wert wurden berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert für Transfusionslast ( $\geq 6$  EK-Einheiten / 8 Wochen vs.  $< 6$  EK-Einheiten / 8 Wochen) und IPSS-R-Score zu Baseline (sehr niedrig oder niedrig vs. intermediär).

<sup>11)</sup> Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

<sup>12)</sup> 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.

<sup>13)</sup> 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; n. s.: nicht signifikant; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; RR: Risk Ratio/Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

## Referenzen

1. **Celgene.** Luspatercept MEDALIST Post-hoc Analysen; Datenschnitt 08.05.2018 [unveröffentlicht].
2. **Celgene.** Luspatercept MEDALIST, Analysen EORTC QLQ-C30; Datenschnitt 08.05.2018 [unveröffentlicht].
3. **Celgene.** Luspatercept MEDALIST, Analysen ICT; Datenschnitt 08.05.2018 [unveröffentlicht].
4. **Celgene.** Luspatercept MEDALIST, Analysen; Datenschnitt 08.05.2018 [unveröffentlicht].
5. **Celgene.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V Luspatercept/Reblozyl im Anwendungsgebiet B, der Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) vom 23. November 2020 [unveröffentlicht].
6. **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.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 10.12.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3868/2020-08-01\\_Nutzenbewertung\\_G-BA\\_Luspatercept\\_D-561.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3868/2020-08-01_Nutzenbewertung_G-BA_Luspatercept_D-561.pdf).