

Luspatercept (myelodysplastische Syndrome, nicht vorbehandelt sowie vorbehandelt ohne Ringsideroblasten)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-50

Version: 1.0

Stand: 30.07.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1832

DOI: 10.60584/A24-50

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Luspatercept (myelodysplastische Syndrome, nicht vorbehandelt sowie vorbehandelt ohne Ringsideroblasten) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.04.2024

Interne Projektnummer

A24-50

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-50>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Luspatercept (myelodysplastische Syndrome, nicht vorbehandelt sowie vorbehandelt ohne Ringsideroblasten); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-50>.

Schlagwörter

Luspatercept, Anämie, Myelodysplastische Syndrome, Nutzenbewertung, NCT03682536

Keywords

Luspatercept, Anemia, Myelodysplastic Syndromes, Benefit Assessment, NCT03682536

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum

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

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marina Woeste
- Charlotte Guddat
- Tatjana Hermanns
- Mandy Kromp
- Ana Liberman
- Katrin Nink
- Min Ripoll
- Veronika Schneck

Inhaltsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

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

Die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist, erfolgte im Rahmen der Nutzenbewertung A23-44 [1].

Die vorliegende Nutzenbewertung (siehe Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung in Kapitel I 2) bezieht sich auf die Patientenpopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko,

- die bisher keine erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist oder
- ohne Ringsideroblasten, die auf eine erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist, für die bisher noch keine Bewertung erfolgt ist.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Luspatercept gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.04.2024 übermittelt.

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

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

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

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

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.17
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.20
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.20
I 3.2 Studiencharakteristika	I.21
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.43
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.43
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.49
I 4.3 Ergebnisse	I.51
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.56
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.58
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.58
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.62
I 6 Literatur	I.65
I Anhang A Suchstrategien.....	I.69
I Anhang B Folgetherapien (gesamte Studienpopulation).....	I.70
I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven.....	I.72
I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.73
I Anhang E Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (Gesamthospitalisierung).....	I.77
I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.78

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Luspatercept.....	I.8
Tabelle 3: Luspatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.15
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Luspatercept.....	I.17
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa.....	I.21
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa	I.22
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa.....	I.25
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa.....	I.33
Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa...	I.36
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa.....	I.39
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa	I.41
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa	I.44
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa	I.50
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa	I.51
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa	I.52
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa	I.53
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Luspatercept vs. Epoetin alfa	I.59
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Luspatercept im Vergleich zu zweckmäßige Vergleichstherapie	I.62
Tabelle 19: Luspatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.63
Tabelle 20: Angaben zu Folgetherapien in der gesamten Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa (Studie COMMANDS)	I.70
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa.....	I.74
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa	I.75
Tabelle 23: Häufige schwere UEs(CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa	I.75

Tabelle 24: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa... I.76

Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs.
Epoetin alfa..... I.77

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Design der Studie COMMANDS	I.29
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben in der Studie COMMANDS, (Datenschnitt: 22.09.2023), relevante Teilpopulation mit einem sEPO-Spiegel < 200 U/l	I.72

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	akute myeloische Leukämie
BSH	British Society for Haematology
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-An	Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IPSS-R	Revised International Staging System (überarbeitetes internationales prognostisches Punktesystem)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWG	International Working Group
MDS	myelodysplastische Syndrome
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
sEPO	Serum-Erythropoetin
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Luspatercept gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.04.2024 übermittelt.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Luspatercept

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS^{b, c}, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko^d,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ die bisher keine erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist^e ▪ ohne Ringsideroblasten, die auf eine erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist^e 	<p>Patientenindividuelle Therapie^{f, g} unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ erythropoesestimulierenden Faktoren (Erythropoetin alfa/ Erythropoetin zeta; nur bei Patientinnen und Patienten mit einem Erythropoetin-Serumspiegel von < 200 U/l) ▪ einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie ▪ Lenalidomid (nur für Patientinnen und Patienten mit einer isolierten Deletion 5q, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind) <p>unter Berücksichtigung des Erythropoetin-Serumspiegels, der Zytogenetik und der Vortherapie</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA werden Patientinnen und Patienten mit hypozellulärem MDS nicht berücksichtigt.</p> <p>c. Gemäß G-BA sind Patientinnen und Patienten mit einem MDS mit einer del(5q)-Mutation vom Anwendungsgebiet umfasst.</p> <p>d. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (bis zu 3,5 Punkte) nach IPSS-R umfasst sind.</p> <p>e. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie für sie nicht infrage kommt.</p> <p>f. Eine Anpassung der Studienmedikation / Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin und des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen.</p> <p>g. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen.</p> <p>del(5q): Deletion des q-Arms von Chromosom 5; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System; MDS: myelodysplastische Syndrome</p>	

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA ab. Er sieht zum einen Lenalidomid nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und benennt zum anderen erythropoesestimulierende Faktoren als Therapieoption bei einem Serum-Erythropoetin(sEPO)-Spiegel < 500 U/l.

Der pU begründet die Abweichung hinsichtlich Lenalidomid mit Verweis auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation damit, dass der Einsatz von Luspatercept bei Patientinnen und Patienten mit MDS del(5q) zulassungsüberschreitend sei. Er geht davon aus, dass Luspatercept für diese spezielle Patientengruppe regelhaft nicht infrage kommt. Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist nicht sachgerecht. Patientinnen und Patienten mit MDS del(5q) sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst, welches entsprechend der Zulassung von Luspatercept auf die Behandlung der

transfusionsabhängigen Anämie aufgrund von MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko abstellt.

Der pU begründet die Abweichung hinsichtlich der Eignung der erythropoesestimulierenden Faktoren damit, dass Epoetin alfa und Epoetin zeta von nationalen und internationalen Leitlinien zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit einem sEPO-Spiegel < 500 U/l empfohlen werden. In seiner Argumentation verweist der pU auch darauf, dass ein Ansprechen auf Epoetin alfa bzw. Epoetin zeta bei Patientinnen und Patienten mit einem sEPO-Spiegel < 500 U/l gemäß des Nordic Scores grundsätzlich möglich sei. Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist nicht sachgerecht. Epoetin alfa und Epoetin zeta sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nur zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem Epoetin-Serumspiegel < 200 U/l zugelassen. In der Leitlinie zu myelodysplastischen Neoplasien der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) wird eine Therapie mit erythropoesestimulierende Faktoren bei Patientinnen und Patienten mit einem sEPO-Spiegel < 200 U/l empfohlen. In der Leitlinie wird ein Ansprechen bei einem sEPO-Spiegel bis zu 500 U/l als möglich bezeichnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher der Einsatz der erythropoesestimulierenden Faktoren entsprechend der Festlegung des G-BA bei Patientinnen und Patienten mit einem sEPO-Spiegel < 200 U/l als adäquat angesehen.

Insgesamt wird der Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wie zuvor erläutert nicht gefolgt. Die vorliegende Bewertung erfolgt gemäß der Fragestellung und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie COMMANDS herangezogen. Die Studie COMMANDS ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Luspatercept mit Epoetin alfa. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit MDS gemäß Klassifikation der WHO 2016 und mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko entsprechend dem überarbeiteten internationalen prognostischen Punktesystem (IPSS-R) für MDS. Zudem musste der Blastenanteil im Knochenmark < 5 % liegen. Patientinnen und Patienten mit MDS del(5q) (Deletion des q-Arms von Chromosom 5), nicht klassifizierbaren MDS (MDS-U) oder sekundären MDS waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Für den Einschluss in die Studie mussten die Patientinnen und Patienten eine

transfusionsabhängige Anämie aufgrund von MDS und einen Serum-Erythropoetin(sEPO)-Spiegel < 500 U/l aufweisen.

Insgesamt wurden 363 Patientinnen und Patienten in die Studie COMMANDS eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Luspatercept (N = 182) oder Epoetin alfa (N = 181) zufällig zugeteilt.

Die Behandlung mit Luspatercept im Interventionsarm erfolgte weitgehend entsprechend den Vorgaben der Fachinformation. Die Behandlung mit Luspatercept ist gemäß Fachinformation abzubrechen, wenn Patientinnen und Patienten nach 9 Wochen Behandlung (3 Dosen) mit der höchsten Dosis (1,75 mg/kg) keine Reduktion der Transfusionslast verzeichnen. Da die Beurteilung des klinischen Nutzens in der Studie COMMANDS bei der Visite an Tag 169 (Woche 25) erfolgte, ist es möglich, dass Patientinnen und Patienten im Luspatercept-Arm bis einschließlich Woche 24 – gemäß Fachinformation – 2 Luspatercept-Anwendungen mit der Anfangsdosis von 1,0 mg/kg (6 Wochen), 2 aufeinanderfolgende Dosen von 1,33 mg/kg (6 Wochen) sowie abweichend 4 anstatt 3 aufeinanderfolgende Dosen von 1,75 mg/kg (12 Wochen) erhalten haben. Die Behandlung mit Epoetin alfa im Vergleichsarm erfolgte bis auf nachfolgend geschilderte Ausnahme den Vorgaben der Fachinformation. Gemäß Fachinformation sollten geeignete Dosisanpassungen vorgenommen werden, um die Hämoglobinkonzentrationen im Zielbereich zwischen 10 g/dl und 12 g/dl zu halten. Es wird empfohlen, das initiale erythroide Ansprechen 8 bis 12 Wochen nach Beginn der Behandlung zu beurteilen. In der Studie COMMANDS war gemäß Studienplanung eine Dosissteigerung bereits bei der Dosisvisite Woche 7 Tag 1 möglich. Die Zeit bis zur 1. Dosisescalation bei den Patientinnen und Patienten in der gesamten Studienpopulation lag im Median bei ca. 6 Wochen (Minimum: ca. 5 Wochen; Angaben zur relevanten Teilpopulation liegen nicht vor).

In beiden Studienarmen waren Erythrozytentransfusionen nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes bei niedrigem Hb-Spiegel (im Vergleich zum patientenindividuellen Hb-Schwellenwert [durchschnittlicher Prätransfusions-Hb-Wert in den 8 Wochen vor der 1. Dosis der Studienmedikation]), anämiebedingten Symptomen oder Begleiterkrankungen erlaubt. Eine Eisenchelattherapie konnte gemäß Studienprotokoll nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes entsprechend der Zulassung gegeben werden.

Die Studie COMMANDS unterteilt sich nach Randomisierung in eine Behandlungsphase (umfasst eine primäre Behandlungsphase und eine Weiterbehandlungsphase) und eine (Langzeit-)Follow-up-Phase. Die geplante Dauer der primären Behandlungsphase betrug 24 Wochen. Nach Tag 169 (Woche 25) wurde die Behandlung in der Weiterbehandlungsphase lediglich bei nachweislichem klinischem Nutzen – definiert als Reduktion der Transfusionen um ≥ 2 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn (bezogen auf einen beliebigen 8-Wochen-Zeitraum innerhalb der 12 Wochen vor Tag 169) – sowie fehlender Krankheitsprogression (gemäß International Working Group[IWG]-Kriterien 2006)

fortgesetzt (Beurteilung an Tag 169). Patientinnen und Patienten mit einem Behandlungsabbruch in der primären Behandlungsphase oder in der Weiterbehandlungsphase gingen in die (Langzeit-)Follow-up-Phase über, die bis zu 3 Jahre nach der letzten Dosis oder 5 Jahre nach der 1. Dosis der Studienmedikation (je nachdem, was zuletzt eintrat) vorgesehen war. Zu keinem Zeitpunkt während des Behandlungszeitraums der Studie war ein Wechsel von Erythropoetin alfa auf Luspatercept erlaubt.

Der primäre Endpunkt der Studie COMMANDS ist die Transfusionsvermeidung von 12 Wochen im Zeitraum von Woche 1 bis 24 mit einem gleichzeitigen mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl im Vergleich zu Studienbeginn. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Relevante Teilpopulation der Studie COMMANDS

Der G-BA hat bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt, dass erythropoesestimulierende Faktoren (Erythropoetin alfa/ Erythropoetin zeta) als eine Option der patientenindividuellen Therapie nur bei Patientinnen und Patienten mit einem Erythropoetin-Serumspiegel von < 200 U/l die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen.

In die Studie COMMANDS wurden Patientinnen und Patienten mit einem sEPO-Spiegel < 500 U/l eingeschlossen, die im Vergleichsarm der Studie eine Therapie mit erythropoesestimulierenden Faktoren erhalten haben. Der pU legt in Modul 4 D ergänzend Auswertungen zu einer Teilpopulation der Studie COMMANDS vor, die nur die Patientinnen und Patienten umfasst, die einen sEPO-Spiegel < 200 U/l aufweisen (79,6 % der gesamten Studienpopulation). Die vom pU gebildete Teilpopulation wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Datenschnitte und Auswertungszeiträume

Der pU betrachtet in Modul 4 D des Dossiers für die noch laufende Studie COMMANDS je nach Endpunkt unterschiedliche Auswertungszeiträume (u. a. Woche 1 bis 24) und Datenschnitte (3. Datenschnitt vom 31.03.2023 bzw. 4. Datenschnitt vom 22.09.2023). Da die mediane Behandlungsdauer bis zum 4. Datenschnitt vom 22.09.2023 in der relevanten Teilpopulation mit 81,1 Wochen im Interventionsarm länger war als im Vergleichsarm mit 63,5 Wochen, wird für die Endpunkte, deren Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt war (betrifft die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) davon ausgegangen, dass auch die Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen unterschiedlich ist. Hinzu kommt bei den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dass bereits in Woche 1 bis 24 die Rückläufe bei den Dosisvisiten unter 70 % sinken. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für alle Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen Analysen über den Zeitraum der primären Behandlungsphase (Woche

1 bis 24) mit vergleichbaren Nachbeobachtungszeiten herangezogen. Beim Heranziehen der Auswertungen über den Zeitraum Woche 1 bis 24 ist es dabei nicht relevant, ob der 3. Datenschnitt vom 31.03.2023 oder der 4. Datenschnitt vom 22.09.2023 betrachtet wird, da alle Patientinnen und Patienten zum 3. Datenschnitt vom 31.03.2023 die primäre Behandlungsphase bereits abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen haben. Für die Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen wird der vom pU vorgelegte 3. Datenschnitt vom 31.03.2023 herangezogen. Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung wird der vom pU vorgelegte 4. Datenschnitt vom 22.09.2023 herangezogen. Für die Endpunktkategorie Mortalität wird das Gesamtüberleben auf Basis einer Ereigniszeitanalyse zum 4. Datenschnitt vom 22.09.2023 herangezogen. Dies entspricht den vom pU für jeweilige Endpunkte vorgelegten Datenschnitten.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie COMMANDS als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, SUEs, schwere UEs sowie thromboembolische Ereignisse (schwere UEs) wird jeweils als niedrig bewertet. Bei den Endpunkten Transfusionsvermeidung, Abbruch wegen UEs sowie Augenerkrankungen (SOC, UEs) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. subjektiver Entscheidung zum Abbruch jeweils als hoch bewertet. Für die Endpunkte der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und FACT-An) ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse ebenfalls jeweils hoch. Grund dafür sind insbesondere die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie die sinkenden und teilweise zwischen den Armen differenziellen Rückläufe.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bis zum Datenschnitt vom 22.09.2023 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Transfusionsvermeidung

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich über die primäre Behandlungsphase (Woche 1 bis 24) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome /

Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhö (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich über die primäre Behandlungsphase (Woche 1 bis 24) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, FACT-An)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie für den FACT-An über die primäre Behandlungsphase (Woche 1 bis 24) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich über die primäre Behandlungsphase (Woche 1 bis 24) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Thromboembolische Ereignisse (schwere UEs)

Für den Endpunkt thromboembolische Ereignisse (schwere UEs) zeigt sich über die primäre Behandlungsphase (Woche 1 bis 24) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Augenerkrankungen (UEs)

Für den Endpunkt Augenerkrankungen (UEs) zeigt sich über die primäre Behandlungsphase (Woche 1 bis 24) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept im

Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau zeigt sich ein negativer Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Augenerkrankungen (UEs) mit dem Ausmaß beträchtlich und der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunktes. Dieser negative Effekt von Luspatercept in einem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen wird als nicht ausreichend angesehen, um einen geringeren Nutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Zusammenfassend ist der Zusatznutzen für erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist, der Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, ohne Ringsideroblasten, die auf eine erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist, legt der pU in Modul 4 E keine Daten vor. Auch für diese Patientinnen und Patienten ist der Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Tabelle 3: Luspatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS^{b, c}, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko^d,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ die bisher keine erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist^e ▪ ohne Ringsideroblasten, die auf eine erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist^e 	<p>patientenindividuelle Therapie^{f, g} unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ erythropoesestimulierenden Faktoren (Erythropoetin alfa/ Erythropoetin zeta; nur bei Patientinnen und Patienten mit einem Erythropoetin-Serumspiegel von < 200 U/l^h) ▪ einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie ▪ Lenalidomid (nur für Patientinnen und Patienten mit einer isolierten Deletion 5q, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind) <p>unter Berücksichtigung des Erythropoetin-Serumspiegels, der Zytogenetik und der Vortherapie</p>	<p>Patientinnen und Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ die bisher keine erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist^e: Zusatznutzen nicht belegtⁱ ▪ ohne Ringsideroblasten, die auf eine erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist^e: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA werden Patientinnen und Patienten mit hypozellulärem MDS nicht berücksichtigt. c. Gemäß G-BA sind Patientinnen und Patienten mit einem MDS mit einer del(5q)-Mutation vom Anwendungsgebiet umfasst. d. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (bis zu 3,5 Punkte) nach IPSS-R umfasst sind. e. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie für sie nicht infrage kommt. f. Eine Anpassung der Studienmedikation / Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin und des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. g. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. h. Gemäß G-BA werden erythropoesestimulierende Faktoren entsprechend der Zulassung nur für Patientinnen und Patienten mit einem Serum-Epoetin-Wert von < 200 U/l im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. i. In die Studie COMMANDS wurden keine Patientinnen und Patienten mit MDS del(5q), nicht klassifizierbaren MDS (MDS-U) sowie sekundären MDS eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit MDS del(5q), nicht klassifizierbaren MDS (MDS-U) sowie sekundären MDS übertragen werden können. Zudem bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation der Studie COMMANDS mit einem sEPO-Spiegel < 200 U/l auf Patientinnen und Patienten mit einem sEPO-Spiegel ≥ 200 U/l im vorliegenden Anwendungsgebiet übertragen werden können.</p> <p>del(5q): Deletion des q-Arms von Chromosom 5; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System; MDS: myelodysplastische Syndrome; MDS-U: MDS, nicht klassifizierbar</p>		

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

I 2 Fragestellung

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

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Luspatercept

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS^{b, c}, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko^d,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ die bisher keine erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist^e ▪ ohne Ringsideroblasten, die auf eine erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist^e 	<p>Patientenindividuelle Therapie^{f, g} unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ erythropoesestimulierenden Faktoren (Erythropoetin alfa/ Erythropoetin zeta; nur bei Patientinnen und Patienten mit einem Erythropoetin-Serumspiegel von < 200 U/l) ▪ einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie ▪ Lenalidomid (nur für Patientinnen und Patienten mit einer isolierten Deletion 5q, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind) <p>unter Berücksichtigung des Erythropoetin-Serumspiegels, der Zytogenetik und der Vortherapie</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA werden Patientinnen und Patienten mit hypozellulärem MDS nicht berücksichtigt. c. Gemäß G-BA sind Patientinnen und Patienten mit einem MDS mit einer del(5q)-Mutation vom Anwendungsgebiet umfasst. d. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (bis zu 3,5 Punkte) nach IPSS-R umfasst sind. e. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie für sie nicht infrage kommt. f. Eine Anpassung der Studienmedikation / Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin und des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. g. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen.</p> <p>del(5q): Deletion des q-Arms von Chromosom 5; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System; MDS: myelodysplastische Syndrome</p>	

Der pU unterteilt die Patientenpopulation der Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko in seinem Dossier und legt 2 separate Module vor:

- Modul 3 D und Modul 4 D: Patientinnen und Patienten, die keine vorausgegangene erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist
- Modul 3 E und Modul 4 E: Patientinnen und Patienten ohne Ringsideroblasten, die auf eine erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist

Die vom pU benannten Populationen entsprechen zusammen der von der Fragestellung des G-BA umfassten Patientenpopulation. Jedoch weicht der pU von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Dies wird im Folgenden erläutert.

Gemäß G-BA kommt Lenalidomid für Patientinnen und Patienten mit einer isolierten Deletion 5q als Therapieoption infrage, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind. Der pU sieht jedoch für beide der oben genannten Populationen abweichend vom G-BA Lenalidomid nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Der pU begründet dies mit Verweis auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation [3] damit, dass der Einsatz von Luspatercept bei Patientinnen und Patienten mit MDS del(5q) zulassungsüberschreitend sei. Er geht davon aus, dass Luspatercept für diese spezielle Patientengruppe regelhaft nicht infrage kommt. Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist nicht sachgerecht. Patientinnen und Patienten mit MDS del(5q) sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst, welches entsprechend der Zulassung von Luspatercept [3] auf die Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie aufgrund von MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko abstellt.

Gemäß G-BA kommen erythropoesestimulierende Faktoren entsprechend der Zulassung nur für Patientinnen und Patienten mit einem Serum-Epoetin-Wert von < 200 U/l als Therapieoption infrage. Der pU benennt jedoch abweichend vom G-BA für Patientinnen und Patienten, die keine vorausgegangene erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist, erythropoesestimulierende Faktoren als Therapieoption bei einem Serum-Erythropoetin(sEPO)-Spiegel < 500 U/l. Laut pU werden Epoetin alfa und Epoetin zeta von nationalen und internationalen Leitlinien zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit einem sEPO-Spiegel < 500 U/l empfohlen [4-7]. In seiner Argumentation verweist der pU auch darauf, dass ein Ansprechen auf Epoetin alfa bzw. Epoetin zeta bei Patientinnen und Patienten mit einem sEPO-Spiegel < 500 U/l gemäß des Nordic Scores grundsätzlich möglich sei [8]. Die Begründung des pU zur

Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist nicht sachgerecht. Epoetin alfa und Epoetin zeta sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nur zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem Epoetin-Serumspiegel < 200 U/l zugelassen [6,7]. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [4] wird eine Therapie mit erythropoeseestimulierende Faktoren bei Patientinnen und Patienten mit einem sEPO-Spiegel < 200 U/l empfohlen. In der Leitlinie wird ein Ansprechen bei einem sEPO-Spiegel bis zu 500 U/l als möglich bezeichnet [4]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher der Einsatz der erythropoeseestimulierenden Faktoren entsprechend der Festlegung des G-BA bei Patientinnen und Patienten mit einem sEPO-Spiegel < 200 U/l als adäquat angesehen.

Insgesamt wird der Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wie zuvor erläutert nicht gefolgt. Die vorliegende Bewertung erfolgt gemäß der Fragestellung und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier (identisch für Modul 4 D und Modul 4 E):

- Studienliste zu Luspatercept (Stand zum 04.03.2024)
- bibliografische Recherche zu Luspatercept (letzte Suche am 04.03.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Luspatercept (letzte Suche am 04.03.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Luspatercept (letzte Suche am 04.03.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Luspatercept (letzte Suche am 17.05.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Wie in Kapitel I 2 beschrieben, unterteilt der pU die Patientenpopulation des zu bewertenden Anwendungsgebiets von Luspatercept (Modul 4 D und Modul 4 E) und weicht von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Auf dieser Grundlage identifiziert der pU für Patientinnen und Patienten, die keine vorausgegangene erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist, die RCT COMMANDS und zieht diese in Modul 4 D des Dossiers heran. Für Patientinnen und Patienten ohne Ringsideroblasten, die auf eine erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist, identifiziert der pU keine relevante Studie und legt in Modul 4 E des Dossiers keine Daten vor.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU wurde – basierend auf der Fragestellung und zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA – keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
Studie ACE-536-MDS-002 (COMMANDS ^c)	ja	ja	nein	ja [9-11]	ja [12,13]	ja [14]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
COMMANDS	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit transfusions- abhängiger Anämie ^b aufgrund von MDS ^c : <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko^d ▪ mit sEPO-Spiegel < 500 U/L ▪ therapienaiv gegenüber erythropoetin-basierten Therapien^e ▪ ECOG-PS ≤ 2 	Luspatercept ^f (N = 182) Epoetin alfa ^f (N = 181) davon relevante Teilpopulation ^g : Luspatercept ^f (N = 145) Epoetin alfa ^f (N = 144)	Screening: ≤ 35 Tage Behandlung: ▪ primäre Behandlungsphase: 24 Wochen ^h ▪ Weiterbehandlungsphase ^h : nach Woche 25 bis Verlust des klinischen Nutzens, Krankheitsprogression, Tod, nicht akzeptabler Toxizität, Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientin / des Patienten oder Rückzug der Einwilligungserklärung Beobachtung ⁱ : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up oder Studienende ^j	144 Studienzentren ^k in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Litauen, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Russland ^l , Schweden, Schweiz, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ukraine ^l , Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten 01/2019–laufend Datenschnitte: ▪ 16.09.2020 (Futility-Interimsanalyse ^m) ▪ 31.08.2022 (Superiority-Interimsanalyse ⁿ) ▪ 31.03.2023 (primäre Analyse ^o) ▪ 22.09.2023 (Follow-up-Analyse ^p)	primär: Transfusionsvermeidung von 12 Wochen mit mittlerem Anstieg des Hb-Werts um ≥ 1,5 g/dl (Woche 1–24) ^q sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Es mussten folgende Kriterien einer Transfusionsabhängigkeit von Erythrozytenkonzentraten erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Transfusionsbedarf von 2–6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen, bestätigt über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen unmittelbar vor Randomisierung ▪ Hb-Wert von ≤ 9,0 g/dl zum Zeitpunkt einer Erythrozytentransfusion oder innerhalb von 7 Tagen vor einer Erythrozytentransfusion bei Vorliegen von Anämie-Symptomen (ohne Vorliegen von Anämie-Symptome Hb-Wert von ≤ 7 g/dl) ▪ Hb-Wert von < 11,0 g/dl nach der letzten Erythrozytentransfusion vor Randomisierung 						

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- Population design	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>c. Patientinnen und Patienten mit MDS del(5q), nicht klassifizierbaren MDS (MDS-U) gemäß WHO-Klassifikation 2016 [15] sowie sekundären MDS waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.</p> <p>d. gemäß überarbeiteten internationalen prognostischen Punktesystem (IPSS-R) für MDS [16]</p> <p>e. Ab Amendment 1.0 des Studienprotokolls (26.02.2019) war der Einschluss von Patientinnen und Patienten, die ≤ 2 Dosen Epoetin alfa erhalten hatten (vorherige Behandlung mit Darbepoetin war nicht zulässig), nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers möglich. Die letzte Dosis Epoetin alfa musste ≥ 8 Wochen vor Randomisierung gegeben worden sein.</p> <p>f. Die Patientinnen und Patienten konnten bei Bedarf Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten und eine Eisenchelatherapie (in stabiler Dosierung) erhalten.</p> <p>g. Patientinnen und Patienten mit sEPO-Spiegel < 200 U/l zu Studienbeginn</p> <p>h. Die Behandlung wurde in beiden Studienarmen nach Tag 169 (Woche 25) nur bei jenen Patientinnen und Patienten fortgeführt, die folgende Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Nachweis eines klinischen Nutzens, definiert als Reduktion der Transfusionslast um ≥ 2 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen gegenüber Studienbeginn (bezogen auf einen beliebigen 8-Wochen-Zeitraum innerhalb der 12 Wochen vor Tag 169) ▫ fehlende Krankheitsprogression gemäß IWG-Kriterien 2006 [17] <p>Im weiteren Verlauf musste die Bewertung des klinischen Nutzens und des Krankheitsstaus alle 24 Wochen wiederholt und bestätigt werden.</p> <p>i. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>j. Die Studie wird beendet, nachdem alle noch verbleibenden Patientinnen und Patienten eine Follow-up-Phase von 5 Jahren nach der 1. Dosis der Studienmedikation oder von 3 Jahren nach der letzten Dosis der Studienmedikation abgeschlossen haben (je nachdem, was zuletzt eintritt).</p> <p>k. Angaben weichen zwischen Modul 4 D, Anhang 4-E von Modul 4 D und dem Studienbericht zur primären Analyse (31.03.2023) geringfügig ab (betrifft nur einzelne Studienzentren)</p> <p>l. Ab Ende Mai 2022 wurde in allen 7 Studienzentren in Russland die Abgabe der Studienmedikation beendet. Alle 9 Patientinnen und Patienten aus Russland brachen die Studie bis zum 17.06.2022 ab. Ab März 2022 wurden in den 4 Studienzentren in der Ukraine keine weiteren Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen.</p> <p>m. präspezifizierte Futility-Interimsanalyse, nachdem ca. 105 Patientinnen und Patienten die ersten 24 Wochen der Studienbehandlung abgeschlossen oder die Therapie vorzeitig abgebrochen hatten</p> <p>n. Superiority-Interimsanalyse, nachdem ca. 300 Patientinnen und Patienten die ersten 24 Wochen der Studienbehandlung abgeschlossen oder die Therapie vorzeitig abgebrochen hatten (eingeführt mit Amendment 4.0 des Studienprotokolls [31.03.2022])</p> <p>o. präspezifizierte primäre Analyse, nachdem alle Patientinnen und Patienten die ersten 24 Wochen der Studienbehandlung abgeschlossen oder die Therapie vorzeitig abgebrochen hatten</p> <p>p. präspezifizierte Follow-up-Analyse, nachdem alle Patientinnen und Patienten die ersten 48 Wochen der Studienbehandlung abgeschlossen oder die Therapie vorzeitig abgebrochen hatten</p> <p>q. Vor Amendment 1.0 des Studienprotokolls (26.02.2019) war der primäre Endpunkt definiert als Transfusionsvermeidung von 24 Wochen (Woche 1–24).</p>					

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
del(5q): Deletion des q-Arms von Chromosom 5; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology-Performance Status; Hb: Hämoglobin; IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System; IWG: International Working Group; MDS: myelodysplastische Syndrome; MDS-U: MDS, nicht klassifizierbar; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sEPO: Serum-Erythropoetin; UE: unerwünschtes Ereignis						

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

Studie	Intervention	Vergleich
COMMANDS	Luspatercept 1,0 mg/kg Körpergewicht s. c. alle 3 Wochen (Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus)	Epoetin alfa 450 IU/kg Körpergewicht s. c. 1-mal wöchentlich (Tag 1 eines 7-tägigen Zyklus)
<p>Dosisanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei Patientinnen und Patienten, bei denen der Hb-Wert nicht zwischen 10–12 g/dl betrug, sollte die Dosis um jeweils 1 Dosisstufe auf 1,33 mg/kg und 1,75 mg/kg erhöht werden (ab Tag 1 des 3. Zyklus)^a ▪ Dosisverzögerungen oder Dosisreduktionen – um jeweils 1 Dosisstufe (Minimum 0,45 mg/kg) – waren bei Auftreten von UEs oder erhöhtem Hb-Spiegel erlaubt. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei Patientinnen und Patienten, bei denen der Hb-Wert nicht zwischen 10–12 g/dl betrug, sollte die Dosis um jeweils 1 Dosisstufe auf maximal 1050 IU/kg erhöht werden (ab Tag 1 des 7. Zyklus; maximal alle 4 Wochen) ▪ Dosisverzögerungen oder Dosisreduktionen – um jeweils 1 Dosisstufe (Minimum 337,5 IU/kg) – waren bei Auftreten von UEs oder erhöhtem Hb-Spiegel erlaubt. 		
<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Transfusion von 2–6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen, bestätigt über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen unmittelbar vor Randomisierung <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ erythropoesestimulierende Faktoren^b ▪ krankheitsmodifizierende Substanzen (z. B. Immunmodulatoren wie Lenalidomid^c ▪ HMA^d ▪ Luspatercept oder Sotatercept ▪ immunsuppressive Therapie zur Behandlung von MDS ▪ hämatopoetische Stammzelltransplantation ▪ folgende Substanzen / Therapien ≤ 8 Wochen vor Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ G-CSF / GM-CSF^e ▫ zytotoxische Chemotherapie ▫ Kortikosteroide^f ▫ Eisenchelatherapie (ausgenommen in einer stabilen Dosis / mit einer Dosisreduktion seit ≥ 8 Wochen vor Randomisierung) ▫ andere hämatopoetische Wachstumsfaktoren (z. B. Interleukin-3) ▫ Androgene^g ▫ Hydroxyurea ▫ orale Retinoide (ausgenommen topische Retinoide) ▫ Arsentrioxid ▫ Interferone und Interleukine ▫ größerer operativer Eingriff (vollständige Erholung nach jeglichem operativen Eingriff vor Randomisierung) ▪ COVID-19-Lebendimpfstoff ≤ 4 Wochen vor Randomisierung <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erythrozytentransfusionen nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers bei niedrigem Hb-Spiegel^h, Anämie-Symptomen (z. B. Kurzatmigkeit, Fatigue) oder Begleiterkrankungen ▪ Eisenchelatherapie – gemäß Zulassung – nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers ▪ Kortikosteroide^f ▪ Lebendimpfstoffe (z. B. Grippeimpfung) nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers ▪ Phlebotomieⁱ 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ supportive Behandlung mit Antibiotika, Virostatika, Antimykotika und / oder unterstützenden Ernährungsmaßnahmen <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zytotoxische, chemotherapeutische oder zielgerichtete Substanzen / Therapien ▪ erythropoesestimulierende Faktoren (ausgenommen Studienmedikation) und andere hämatopoetische Wachstumsfaktoren (z. B. Interleukin-3) ▪ Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (z. B. G-CSF, GM-CSF)^e ▪ Azacitidin, Decitabin oder andere HMA ▪ Lenalidomid, Thalidomid oder andere IMiD ▪ Hydroxyurea ▪ Androgene^f ▪ orale Retinoide (ausgenommen topische Retinoide) ▪ Arsentrioxid ▪ Interferon und Interleukine ▪ COVID-19-Lebendimpfstoff 	
	<p>a. Für eine Dosiserhöhung mussten folgende Kriterien erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hb-Wert < 10–12 g/dl; sofern ein Hb-Wert von 10–12 g/dl aufgrund einer Erythrozytentransfusion erreicht worden war, konnte die Dosis dennoch angepasst werden ▫ Anstieg des Hb-Wertes um ≤ 1 g/dl im Vergleich zum Hb-Wert vor der zuletzt verabreichten Luspatercept-Dosis; im Fall eines Anstiegs des Hb-Wertes um > 1 g/dl, konnte die Dosis ebenfalls angepasst werden, wenn der Anstieg auf eine Erythrozytentransfusion zurückzuführen war ▫ Die 2 zuletzt verabreichten Luspatercept-Injektionen erfolgten in gleicher Dosierung und die Kriterien für eine Dosisverzögerung/-reduzierung gemäß Studienprotokoll waren bei der jeweiligen Gabe nicht erfüllt. <p>b. Bei Anwendung von ≤ 2 Dosen Epoetin alfa war ein Studieneinschluss nach Ermessen der Prüferin / des Prüfartzes möglich. Die letzte Dosis Epoetin alfa musste ≥ 8 Wochen vor Randomisierung gegeben worden sein. Eine vorherige Behandlung mit Darbepoetin war nicht erlaubt.</p> <p>c. Eine ≤ 1-wöchige Behandlung bis ≥ 8 Wochen vor Randomisierung war erlaubt.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten konnten nach Ermessen der Prüferin / des Prüfartzes eingeschlossen werden, wenn sie mit ≤ 2 Dosen HMA bis ≥ 8 Wochen vor Randomisierung behandelt worden waren.</p> <p>e. Die Gabe von G-CSF / GM-CSF war als Begleitbehandlung bei febriler Neutropenie erlaubt.</p> <p>f. Die Gabe von Kortikosteroiden war zur Behandlung anderer Erkrankungen als MDS in einer stabilen Dosis / mit einer Dosisreduktion seit ≥ 1 Woche vor Randomisierung erlaubt. Die Anwendung topischer Kortikosteroide sowie die gelegentliche Gabe vor einer Transfusion zur Vorbeugung allergischer Reaktionen waren erlaubt.</p> <p>g. ausgenommen zur Behandlung von Hypogonadismus</p> <p>h. Für die Patientin / den Patienten wird dokumentiert, wie die individuelle Transfusionslast vor Studienbeginn war (Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten im 8-Wochen-Zeitraum vor der 1. Dosis der Studienmedikation) und bei welchem Hb-Wert vor Studienbeginn Erythrozytentransfusionen verabreicht wurden (Hb-Schwellenwert; Mittelwert aller dokumentierten Hb-Werte einer Patientin / eines Patienten vor Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in den 8 Wochen vor der 1. Dosis der Studienmedikation). Weiterhin wurden regelmäßig und auch zum Zeitpunkt der erwarteten Transfusion (Prätransfusions-)Hb-Werte bestimmt. Wenn während der Studie ein Anstieg des Prätransfusions-Hb-Wertes um ≥ 1 g/dl im Vergleich zum Hb-Schwellenwert vorlag, sollte die Transfusion um ≥ 7 Tage verzögert werden. Zudem war nach Ermessen der Prüferin / des Prüfartzes eine Erythrozytentransfusion bei Anämie-Symptomen oder aus anderen Gründen (z. B. Infektion) möglich.</p> <p>i. Notfallmaßnahme bei übermäßig hohen Hb-Spiegeln</p>	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor; Hb: Hämoglobin; HMA: hypomethylierende Substanz; IMiD: immunmodulierende Substanz; IU: Internationale Einheit; MDS: myelodysplastische Syndrome; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; UE: unerwünschtes Ereignis		

Studiendesign

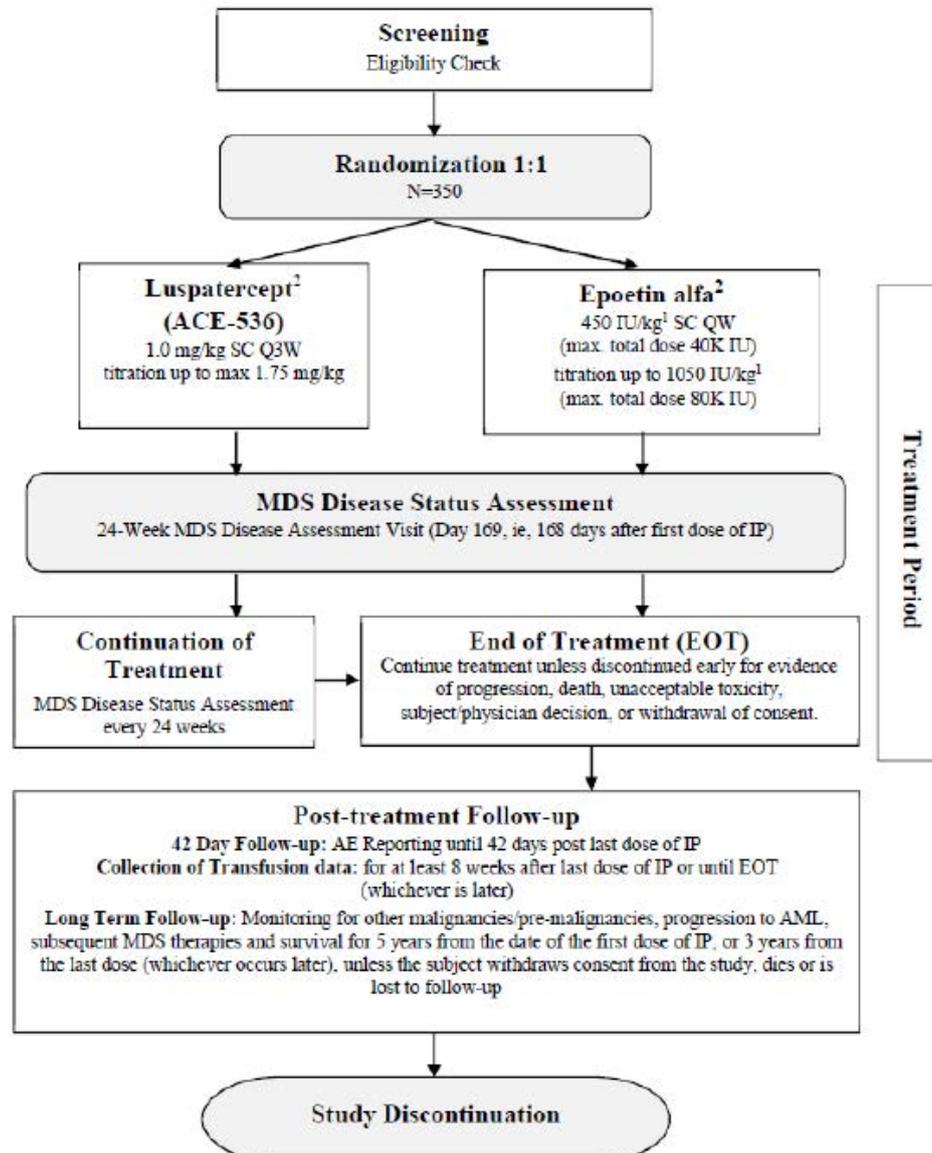
Die Studie COMMANDS ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Luspatercept mit Epoetin alfa. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit MDS gemäß Klassifikation der WHO 2016 [15] und mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko entsprechend dem überarbeiteten internationalen prognostischen Punktesystem (IPSS-R) für MDS [16]. Zudem musste der Blastenanteil im Knochenmark $< 5\%$ liegen. Patientinnen und Patienten mit MDS del(5q) (Deletion des q-Arms von Chromosom 5), nicht klassifizierbaren MDS (MDS-U) oder sekundären MDS waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Für den Einschluss in die Studie mussten die Patientinnen und Patienten eine transfusionsabhängige Anämie aufgrund von MDS aufweisen. Die Transfusionsabhängigkeit war definiert als ein Bedarf von 2 bis 6 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen, bestätigt über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen unmittelbar vor Randomisierung. Der Hämoglobin(Hb)-Wert musste zum Zeitpunkt einer Erythrozytentransfusion oder innerhalb von 7 Tagen vor einer Erythrozytentransfusion $\leq 9,0$ g/dl (bei Vorliegen von Anämie-Symptomen) bzw. $\leq 7,0$ g/dl (ohne Vorliegen von Anämie-Symptomen) liegen. Nach der letzten Erythrozytentransfusion vor Randomisierung musste der Hb-Wert $< 11,0$ g/dl liegen. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einem sEPO-Spiegel < 500 U/l aufweisen. Die Patientinnen und Patienten durften keine vorherige Behandlung mit erythropoese-stimulierenden Faktoren erhalten haben. Der Einschluss von Patientinnen und Patienten, die ≤ 2 Dosen Epoetin alfa erhalten hatten (vorherige Behandlung mit Darbepoetin war nicht zulässig), war jedoch nach Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes möglich. Die letzte Dosis Epoetin alfa musste ≥ 8 Wochen vor Randomisierung gegeben worden sein. Zudem durften die Patientinnen und Patienten keine vorherige hämatopoetische Zelltransplantation erhalten haben.

Insgesamt wurden 363 Patientinnen und Patienten in die Studie COMMANDS eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Luspatercept (N = 182) oder Epoetin alfa (N = 181) zufällig zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Transfusionslast zu Studienbeginn (< 4 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen vs. ≥ 4 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen [bezogen auf 8-Wochen-Zeitraum vor der 1. Dosis der Studienmedikation]), Ringsideroblasten-Status zu Studienbeginn (mit Ringsideroblasten [+]) [definiert als Anteil der Ringsideroblasten an den erythroiden Vorläuferzellen im

Knochenmark $\geq 15\%$, oder $\geq 5\%$, wenn eine SF3B1-Mutation vorliegt] vs. ohne Ringsideroblasten [-]) sowie sEPO-Spiegel zu Studienbeginn (≤ 200 U/l vs. > 200 U/l).

Die Studie COMMANDS unterteilt sich nach Randomisierung in eine Behandlungsphase (umfasst eine primäre Behandlungsphase und eine Weiterbehandlungsphase) und eine (Langzeit-)Follow-up-Phase. Die geplante Dauer der primären Behandlungsphase betrug 24 Wochen. Nach Tag 169 (Woche 25) wurde die Behandlung in der Weiterbehandlungsphase lediglich bei nachweislichem klinischem Nutzen – definiert als Reduktion der Transfusionen um ≥ 2 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn (bezogen auf einen beliebigen 8-Wochen-Zeitraum innerhalb der 12 Wochen vor Tag 169) – sowie fehlender Krankheitsprogression (gemäß International Working Group [IWG]-Kriterien 2006) fortgesetzt (Beurteilung an Tag 169). Im weiteren Verlauf musste die Bewertung durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt alle 24 Wochen wiederholt und bestätigt werden, um die Behandlung mit der Studienmedikation fortzusetzen. Patientinnen und Patienten mit einem Behandlungsabbruch in der primären Behandlungsphase oder in der Weiterbehandlungsphase gingen in die (Langzeit-)Follow-up-Phase über. Die Langzeit-Follow-up-Phase war für bis zu 3 Jahre nach der letzten Dosis oder 5 Jahre nach der 1. Dosis der Studienmedikation (je nachdem, was zuletzt eintrat) vorgesehen. Zu keinem Zeitpunkt während des Behandlungszeitraums der Studie war ein Wechsel von Erythropoetin alfa auf Luspatercept erlaubt.

Die folgende Abbildung 1 zeigt das Design der Studie.



AE: Adverse Event (Unerwünschtes Ereignis); IP: Investigational Product (Prüfpräparat); Q3W: alle 3 Wochen; QW: wöchentlich; SC: subcutaneous (subkutan)

Abbildung 1: Design der Studie COMMANDS (Abbildung des pU aus Modul 4 D des Dossiers)

Der primäre Endpunkt der Studie COMMANDS ist die Transfusionsvermeidung von 12 Wochen im Zeitraum von Woche 1 bis 24 mit einem gleichzeitigen mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl im Vergleich zu Studienbeginn. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Unsicherheiten bei der Gabe von Studienbehandlungen in der Studie COMMANDS

Die Behandlung mit Luspatercept im Interventionsarm erfolgte weitgehend entsprechend den Vorgaben der Fachinformation [3]. Die Behandlung mit Luspatercept ist gemäß Fachinformation abubrechen, wenn Patientinnen und Patienten nach 9 Wochen Behandlung

(3 Dosen) mit der höchsten Dosis (1,75 mg/kg) keine Reduktion der Transfusionslast verzeichnen. Da die Beurteilung des klinischen Nutzens in der Studie COMMANDS bei der Visite an Tag 169 (Woche 25) erfolgte, ist es möglich, dass Patientinnen und Patienten im Luspatercept-Arm, die während ihrer Behandlung nicht frei von Erythrozytentransfusionen waren und somit Dosiserhöhungen erhalten sollten, bis einschließlich Woche 24 – gemäß Fachinformation – 2 Luspatercept-Anwendungen mit der Anfangsdosis von 1,0 mg/kg (6 Wochen), 2 aufeinanderfolgende Dosen von 1,33 mg/kg (6 Wochen) sowie abweichend 4 anstatt 3 aufeinanderfolgende Dosen von 1,75 mg/kg (12 Wochen) erhalten haben. Der pU legt keine Angaben dazu vor, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten ist, die bis zur Beurteilung des klinischen Nutzens mit 4 aufeinanderfolgenden Dosen (12 Wochen) der höchsten Dosis (1,75 mg/kg) behandelt wurden. Es wird dennoch davon ausgegangen, dass die Möglichkeit einer 12-wöchigen statt einer 9-wöchigen Luspatercept-Anwendung in der höchsten Dosis bis zum potenziellen Behandlungsabbruch nicht zu relevanten Unsicherheiten in der Interpretierbarkeit der Studienergebnisse führt.

In der Studie COMMANDS wurde im Vergleichsarm Epoetin alfa eingesetzt. Die Behandlung mit Epoetin alfa erfolgte bis auf nachfolgend geschilderte Ausnahme entsprechend den Vorgaben der Fachinformation [6]. Gemäß Fachinformation sollten geeignete Dosisanpassungen vorgenommen werden, um die Hämoglobinkonzentrationen im Zielbereich zwischen 10 g/dl und 12 g/dl zu halten. Es wird empfohlen, das initiale erythroide Ansprechen 8 bis 12 Wochen nach Beginn der Behandlung zu beurteilen. In der Studie COMMANDS war gemäß Studienplanung eine Dosissteigerung bereits bei der Dosisvisite Woche 7 Tag 1 möglich. Die Zeit bis zur 1. Dosisescalation bei den Patientinnen und Patienten in der gesamten Studienpopulation lag bis zum 3. Datenschnitt vom 31.03.2023 im Median bei ca. 6 Wochen (Minimum: ca. 5 Wochen; Angaben zur relevanten Teilpopulation liegen nicht vor). Bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten erfolgte somit eine vorzeitige Dosissteigerung. Es wird dennoch davon ausgegangen, dass dies nicht zu relevanten Unsicherheiten in der Interpretierbarkeit der Studienergebnisse führt.

Begleittherapien

Die in der Studie COMMANDS erlaubten Begleittherapien waren adäquat. In beiden Studienarmen waren Erythrozytentransfusionen nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes bei niedrigem Hb-Spiegel (im Vergleich zum patientenindividuellen Hb-Schwellenwert [durchschnittlicher Prätransfusions-Hb-Wert in den 8 Wochen vor der 1. Dosis der Studienmedikation]), anämiebedingten Symptomen oder Begleiterkrankungen erlaubt. Gemäß Leitlinien ergibt sich die Indikation zur Erythrozytentransfusion aus der Beurteilung des klinischen Gesamtbildes der Patientin oder des Patienten und sollte nicht allein anhand von Laborparametern (z. B. Hb-Wert) gestellt werden [4,18,19]. Bei der Entscheidung für die Gabe von Erythrozytenkonzentraten ist die anämiebedingte Symptomatik und Einschränkung der Lebensqualität zu berücksichtigen [18]. Konkretere Kriterien für die Gabe von

Erythrozytentransfusionen lassen sich aus den Leitlinien nicht ableiten. Das Vorgehen in der Studie wird als sachgerecht betrachtet.

Eine Eisenchelatherapie konnte gemäß Studienprotokoll nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes entsprechend der Zulassung gegeben werden. Gemäß Leitlinien kann bei Patientinnen und Patienten nach Transfusion von ≥ 20 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten bzw. bei einem Serumferritin-Spiegel von $> 1000 \mu\text{g/l}$ eine Chelattherapie für die Verhinderung einer bedrohlichen Eisenüberladung des Organismus erwogen werden [4,19].

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass in der Studie COMMANDS bei Bedarf eine Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte. Die subjektive Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes zur Gabe von Erythrozytentransfusionen bei offenem Studiendesign wird jedoch bei der Beurteilung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts Transfusionsvermeidung berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Relevante Teilpopulation der Studie COMMANDS

Der G-BA hat bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt, dass erythropoesestimulierende Faktoren (Erythropoetin alfa/ Erythropoetin zeta) als eine Option der patientenindividuellen Therapie nur bei Patientinnen und Patienten mit einem Erythropoetin-Serumspiegel von $< 200 \text{ U/l}$ die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen (siehe Tabelle 4).

In die Studie COMMANDS wurden Patientinnen und Patienten mit einem sEPO-Spiegel $< 500 \text{ U/l}$ eingeschlossen, die im Vergleichsarm der Studie eine Therapie mit erythropoesestimulierenden Faktoren erhalten haben. Der pU legt in Modul 4 D ergänzend Auswertungen zu einer Teilpopulation der Studie COMMANDS vor, die nur die Patientinnen und Patienten umfasst, die einen sEPO-Spiegel $< 200 \text{ U/l}$ aufweisen (79,6 % der gesamten Studienpopulation). Die vom pU gebildete Teilpopulation wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Abweichungen der Population von der vorliegenden Fragestellung

Luspatercept ist für Patientinnen und Patienten mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko zugelassen [3]. In der für die Zulassung pivotalen Studie COMMANDS [20] wurden Patientinnen und Patienten mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko entsprechend IPSS-R für MDS eingeschlossen (siehe Tabelle 6). Gemäß IPSS-R [16] wird das Risiko bei Vorliegen von > 3 Punkten bis 4,5 Punkten als intermediär eingestuft. In den internationalen Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN), der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der British Society for Haematology (BSH) [5,19,21] wird hinsichtlich des jeweiligen Therapiealgorithmus zwischen Patientinnen und Patienten mit $\leq 3,5$ Punkten gemäß IPSS-R (Niedrigrisiko-MDS) und solchen mit $> 3,5$ Punkten gemäß IPSS-R

(Hochrisiko-MDS) unterschieden. Dabei ist die Behandlung der Anämie im Therapiealgorithmus nur bei Niedrigrisiko-MDS vorgesehen. Vor diesem Hintergrund sind Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risiko > 3,5 Punkten gemäß IPSS-R von der Fragestellung des G-BA für die vorliegende Nutzenbewertung nicht umfasst (siehe Tabelle 4 in Kapitel I 2). In der relevanten Teilpopulation (N = 289) mit Patientinnen und Patienten mit einem sEPO-Spiegel < 200 U/l hatten 27 (18,6 %) bzw. 20 (13,9 %) Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm ein intermediäres Risiko zu Studienbeginn. Im Dossier des pU liegen jedoch keine Angaben dazu vor, welchen Punktwert die Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risiko hatten. Damit ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten einen Punktwert von > 3,5 gemäß IPSS-R aufwiesen und damit nicht von der Fragestellung des G-BA umfasst sind. Außerdem wird für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risiko > 3,5 Punkten gemäß den internationalen Leitlinien des NCCN, der ESMO und der BSH [5,19,21] keine Therapie mit Epoetin alfa, wie im Vergleichsarm der Studie COMMANDS eingesetzt, empfohlen. Dagegen wird beispielsweise Azacitidin oder, sofern für die Patientin oder den Patienten geeignet, eine allogene Stammzelltransplantation empfohlen. Da jedoch in die Studie COMMANDS nur Patientinnen und Patienten mit einem Blastenanteil im Knochenmark von < 5 % eingeschlossen wurden, für die unter Berücksichtigung der WHO-Klassifikation gemäß Leitlinie der DGHO [4] eher von einem niedrigem Risiko ausgegangen werden kann, wird angenommen, dass von einer potenziellen Untertherapie in der Studie COMMANDS allenfalls wenige Patientinnen und Patienten betroffen sind. Insgesamt führt dies nicht zu Unsicherheiten bei der Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Studie COMMANDS.

Datenschnitte

Für die laufende Studie COMMANDS wurden bislang 4 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt vom 16.09.2020: präspezifizierte Futility-Interimsanalyse, nachdem ca. 105 Patientinnen und Patienten die ersten 24 Wochen der Studienbehandlung abgeschlossen oder die Therapie vorzeitig abgebrochen hatten
- 2. Datenschnitt vom 31.08.2022: Superiority-Interimsanalyse, nachdem ca. 300 Patientinnen und Patienten die ersten 24 Wochen der Studienbehandlung abgeschlossen oder die Therapie vorzeitig abgebrochen hatten (eingeführt mit Amendment 4.0 des Studienprotokolls [31.03.2022])
- 3. Datenschnitt vom 31.03.2023: präspezifizierte primäre Analyse, nachdem alle Patientinnen und Patienten die ersten 24 Wochen der Studienbehandlung abgeschlossen oder die Therapie vorzeitig abgebrochen hatten
- 4. Datenschnitt vom 22.09.2023: präspezifizierte Follow-up-Analyse, nachdem alle Patientinnen und Patienten die ersten 48 Wochen der Studienbehandlung abgeschlossen oder die Therapie vorzeitig abgebrochen hatten

Gemäß Studienplanung ist das Ende der Studie COMMANDS vorgesehen, wenn die letzte Patientin bzw. der letzte Patient das Follow-up beendet bzw. die Studie abgebrochen hat oder die letzten Daten der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten, die für die präspezifizierten primären, sekundären und / oder explorativen Analysen erforderlich sind, erhoben wurden, je nachdem was später eintritt. Das Studienende wird laut Angabe des pU in Modul 4 D des Dossiers voraussichtlich im 4. Quartal 2027 erwartet.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

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

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
COMMANDS	
Mortalität Gesamtüberleben	bis 3 Jahre nach der letzten Dosis oder 5 Jahre nach der 1. Dosis der Studienmedikation (je nachdem, was zuletzt eintrat), Rückzug der Einwilligungserklärung, Tod oder Lost to Follow-up
Morbidität Transfusionsvermeidung	bis 8 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zur EOT-Visite ^a (je nachdem, was zuletzt eintrat) ^b
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	bis zur EOT-Visite ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, FACT-An)	bis zur EOT-Visite ^a
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 42 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^c
<p>a. Die EOT-Visite sollte frühestmöglich, nachdem die Entscheidung für einen Therapieabbruch getroffen wurde, durchgeführt werden. Wenn der Abbruch der Therapie zu einer regulären Studienvsiste erfolgte, sollten alle zu Behandlungsende vorgesehenen Messungen zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen werden. Die EOT-Visite konnte auch im Rahmen der 42-Tage-Follow-up-Visite erfolgen, sofern die Patientin / der Patient die Behandlung zur 42-Tage-Follow-up-Visite (± 7 Tage) beendete.</p> <p>b. Mit Amendment 5.0 des Studienprotokolls (24.08.2023) wurde die Dauer der Nachbeobachtung von Transfusionen auf bis 24 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis Ende der 1. Folgetherapie, je nachdem, was früher eintrat, verlängert. Diese Protokolländerung erfolgte erst nach dem Datenschnitt für die primäre Analyse (31.03.2023).</p> <p>c. SUEs, die zu einem späteren Zeitpunkt auftraten und im Verdacht standen, kausal im Zusammenhang mit der Studienmedikation zu stehen, wurden über diesen Zeitraum hinaus erfasst.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EOT: End of Treatment; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core Module 30; FACT-An: Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 42 Tage für Nebenwirkungen bzw. 8 Wochen für Transfusionsvermeidung) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Vom pU herangezogene Datenschnitte und vorgelegte Auswertungszeiträume

Der pU legt in Modul 4 D des Dossiers je nach Endpunkt Ergebnisse aus der Studie COMMANDS basierend auf dem 3. Datenschnitt der primären Analyse (31.03.2023) oder basierend auf dem 4. Datenschnitt der präspezifizierten Follow-up-Analyse (22.09.2023) vor. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Transfusionsvermeidung legt der pU Ergebnisse basierend auf dem Datenschnitt vom 22.09.2023 vor. Für die Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen legt der pU Ergebnisse basierend auf dem Datenschnitt vom 31.03.2023 vor. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen – mit Ausnahme der unerwünschten Ereignisse (UEs) von besonderem Interesse – legt der pU zusätzlich deskriptive Ergebnisse basierend auf dem Datenschnitt vom 22.09.2023 vor.

Der pU betrachtet in Modul 4 D des Dossiers für die noch laufende Studie COMMANDS je nach Endpunkt unterschiedliche Auswertungszeiträume:

- Auswertungszeitraum der primären Behandlungsphase (Woche 1 bis 24): Für die Endpunkte Transfusionsvermeidung sowie zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen
- Auswertungszeiträume der Behandlungsphase von Woche 1 bis 36 bzw. Woche 1 bis 48 (d. h. einschließlich der Weiterbehandlung nach Woche 25 bei nachweislichem klinischem Nutzen sowie fehlender Krankheitsprogression): Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung
- Auswertungszeitraum der gesamten Behandlungsphase (d. h. einschließlich der Weiterbehandlung nach Woche 25 bei nachweislichem klinischem Nutzen sowie fehlender Krankheitsprogression): Für die Endpunkte Transfusionsvermeidung sowie zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (deskriptiv) und zu Nebenwirkungen (mit Ausnahme der UEs von besonderem Interesse; deskriptiv)
- Auswertung über den gesamten Studienverlauf bis zum spätesten Datenschnitt: Für den Endpunkt Gesamtüberleben

Der pU zieht in Modul 4 D zur Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen – unabhängig vom zugrunde liegenden Datenschnitt – Auswertungen auf Basis von Woche 1 bis 24 heran. Dieses Vorgehen des pU ist sachgerecht. Dies wird im Folgenden erläutert.

Nach Woche 25 – nach Abschluss der primären Behandlungsphase – wurde die Behandlung mit der Studienmedikation während der Weiterbehandlungsphase bei Patientinnen und Patienten mit einem nachweislichen klinischen Nutzen und fehlender Krankheitsprogression fortgesetzt. Da die Beobachtungsdauer in der Studie COMMANDS für alle Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen jeweils an das Behandlungsende gekoppelt war (siehe Tabelle 8), erfolgte die Erhebung ebendieser Endpunkte nach Woche 25 – mit Ausnahme der geplanten Nachbeobachtung nach Behandlungsende – somit nur bei Patientinnen und Patienten, bei denen zu Tag 169 (Woche 25) bzw. alle 24 Wochen danach – ein klinischer Nutzen feststellbar war und keine Progression der MDS vorlag. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten die Kriterien zur Weiterbehandlung bei der Visite an Tag 169 (Woche 25) erfüllten bzw. nach Woche 25 mit der Studienmedikation weiterbehandelt wurden. Die vorliegenden Angaben der Behandlungsdauer bis zum Datenschnitt 22.09.2023 zeigen jedoch, dass die mediane Behandlungsdauer in der relevanten Teilpopulation mit 81,1 Wochen im Interventionsarm länger war als im Vergleichsarm mit 63,5 Wochen. Da die Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen jeweils an die Behandlungsdauer geknüpft war, wird davon ausgegangen, dass auch die Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen unterschiedlich ist (Details siehe nachfolgenden Textabschnitt mit Angaben zum Studienverlauf). Diese Annahme wird durch die für die gesamte Studienpopulation vorliegenden Angaben zur Beobachtungsdauer im Interventions- vs. Vergleichsarm bis zum Datenschnitt 22.09.2023 gestützt (siehe Tabelle 10). Hinzu kommt bei den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dass bereits in Woche 1 bis 24 die Rückläufe bei den Dosisvisiten unter 70 % sinken. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden entsprechend dem Vorgehen des pU für alle Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen Analysen über den Zeitraum der primären Behandlungsphase (Woche 1 bis 24) mit vergleichbaren Nachbeobachtungszeiten herangezogen.

Beim Heranziehen der Auswertungen über den Zeitraum Woche 1 bis 24 ist es dabei nicht relevant, ob der 3. Datenschnitt vom 31.03.2023 oder der 4. Datenschnitt vom 22.09.2023 betrachtet wird. Dies ist darin begründet, dass bis zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts vom 31.03.2023 alle Patientinnen und Patienten die primäre Behandlungsphase (Woche 1 bis 24) abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen haben, sodass bei Betrachtung des späteren 4. Datenschnitts vom 22.09.2023 für den Zeitraum Woche 1 bis 24 keine weiteren Erhebungen hinzugekommen sind. Für die Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen wird der vom pU vorgelegte 3. Datenschnitt vom 31.03.2023 herangezogen. Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung wird der vom pU vorgelegte 4. Datenschnitt vom 22.09.2023 herangezogen. Dies entspricht den vom pU für jeweilige Endpunkte vorgelegten Datenschnitten.

Die Erhebung von Todesfällen erfolgt unabhängig vom Behandlungsende. Daher wird für die vorliegende Nutzenbewertung als Endpunkt der Kategorie Mortalität das Gesamtüberleben auf Basis einer Ereigniszeitanalyse zum 4. Datenschnitt vom 22.09.2023 herangezogen.

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation der Studie COMMANDS mit einem sEPO-Spiegel < 200 U/l.

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Luspatercept N = 145	Epoetin alfa N = 144
COMMANDS		
Alter [Jahre], MW (SD)	74 (9)	74 (10)
Geschlecht [w / m], %	42 / 58	49 / 51
Region, n (%)		
Nordamerika	8 (6)	8 (6)
Europa	90 (62)	89 (62)
Asien	15 (10)	20 (14)
Rest der Welt	32 (22)	27 (19)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], Median [Q1; Q3]	6,5 [2,0; 29,6]	4,2 [1,2; 16,6]
Risikogruppe gemäß IPSS-R, n (%)		
sehr niedrig	13 (9)	15 (10)
niedrig	103 (71)	107 (74)
intermediär	27 (19)	20 (14)
hoch	1 (< 1)	0 (0)
fehlend	1 (< 1)	2 (1)
Ringsideroblasten-Status ^a , n (%)		
mit Ringsideroblasten (+)	106 (73)	101 (70)
ohne Ringsideroblasten (-)	39 (27)	42 (29)
fehlend	0 (0)	1 (< 1)
SF3B1-Mutation, n (%)		
ja	94 (65)	80 (56)
nein	50 (34)	58 (40)
fehlend	1 (< 1)	6 (4)
Serum-Ferritin [µg/l], Median [Q1; Q3]	k. A. ^b	k. A. ^b
Hämoglobin ^c [g/dl], MW (SD)	7,7 (0,8)	7,7 (0,9)

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Luspatercept N = 145	Epoetin alfa N = 144
Transfusionslast, n (%) Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen ^d		
MW (SD)	3,1 (1,5)	3,0 (1,4)
≥ 4 Einheiten	47 (32)	48 (33)
< 4 Einheiten	98 (68)	96 (67)
Vortherapie mit Eisenchelatoren, n (%)	k. A. ^e	k. A. ^e
Therapieabbruch, n (%) ^f		
in Woche 1–24 ^g	15 (10)	24 (17)
Studienzeitraum bis Datenschnitt 22.09.2023 ^h	86 (59)	114 (80)
Studienabbruch, n (%)		
in Woche 1–24 ⁱ	5 (3)	13 (9)
Studienzeitraum bis Datenschnitt 22.09.2023 ^j	60 (41)	69 (48)
<p>a. Definition von Patientinnen und Patienten mit Ringsideroblasten (+) gemäß WHO-Kriterien 2016 [15]: Anteil der Ringsideroblasten an den erythroiden Vorläuferzellen im Knochenmark $\geq 15\%$, oder $\geq 5\%$, wenn eine SF3B1-Mutation vorliegt.</p> <p>b. Angaben zum Serum-Ferritin [$\mu\text{g/l}$] für die gesamte Studienpopulation im Interventions- vs. Vergleichsarm (182 vs. 181), Median [Q1; Q3]: 623,0 [12,4; 3170,0] vs. 650,0 [39,4; 6960,5]</p> <p>c. definiert als niedrigster Hb-Wert innerhalb von 56 Tagen vor der 1. Dosis der Studienmedikation anhand der Messungen aus dem Zentrallabor, Lokallabor oder den dokumentierten Prätransfusions-Hb-Werten</p> <p>d. Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten im 8-Wochen-Zeitraum vor der 1. Dosis der Studienmedikation</p> <p>e. Angaben zur Vortherapie mit Eisenchelatoren für die gesamte Studienpopulation im Interventions- vs. Vergleichsarm (182 vs. 179), Wirkstoff n (%): Deferasirox 11 (6) vs. 8 (4), Deferoxamin 1 (< 1) vs. 0 (0)</p> <p>f. Anzahl (%) Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung von 24 Wochen im Interventions- vs. Vergleichsarm abgeschlossen haben: 130 (90) vs. 118 (83). Anzahl (%) Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts 22.09.2023 im Interventions- vs. Vergleichsarm noch unter Behandlung sind: 59 (41) vs. 29 (20).</p> <p>g. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm in Woche 1–24 waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Widerruf der Einwilligungserklärung (3 % vs. 3 %), mangelnde Wirksamkeit (2 % vs. 3 %), Tod (1 % vs. 3 %).</p> <p>h. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm bis Datenschnitt 22.09.2023 waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): mangelnde Wirksamkeit (19 % vs. 38 %), Widerruf der Einwilligungserklärung (9 % vs. 13 %), Tod (9 % vs. 9 %).</p> <p>i. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm in Woche 1–24 waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten mit sEPO-Spiegel < 200 U/l zu Studienbeginn): Tod (2 % vs. 4 %), Widerruf der Einwilligungserklärung (1 % vs. 3 %).</p> <p>j. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm bis Datenschnitt 22.09.2023 waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten mit sEPO-Spiegel < 200 U/l zu Studienbeginn): Tod (23 % vs. 23 %), Widerruf der Einwilligungserklärung (10 % vs. 17 %), Abbruch durch Sponsor (4 % vs. 2 %).</p>		

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Luspatercept N = 145	Epoetin alfa N = 144
IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten mit sEPO-Spiegel < 200 U/l zu Studienbeginn; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; sEPO: Serum-Erythropoetin; SF3B1: Splicing Factor 3B Subunit 1; w: weiblich; WHO: World Health Organization		

Die Patientencharakteristika in der relevanten Teilpopulation sind zwischen den Behandlungsarmen weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 74 Jahre alt, 42 % bzw. 49 % der Patientenpopulation im Interventions- bzw. Vergleichsarm war weiblich. Der größere Anteil (62 %) der Patientinnen und Patienten stammte aus Europa. Bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten lagen ein niedriges Risiko gemäß IPSS-R (71 % bzw. 74 %) sowie Ringsideroblasten gemäß WHO-Kriterien 2016 (73 % bzw. 70 %) vor. Im Durchschnitt lag der Hb-Wert zu Studienbeginn bei 7,7 g/dl. Die durchschnittlichen Erythrozytenkonzentrat-Transfusionslast zu Studienbeginn betrug bei 33 % der Patientinnen und Patienten ≥ 4 Einheiten/8 Wochen, bei 67 % < 4 Einheiten/8 Wochen.

Zum letzten vorliegenden Datenschnitt vom 22.09.2023 hatten 59 % bzw. 80 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Interventions- bzw. Vergleichsarm die Behandlung mit der Studienmedikation abgebrochen. Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch war in beiden Studienarmen jeweils eine mangelnde Wirksamkeit.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten. Angaben zur medianen bzw. mittleren Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte für die relevante Teilpopulation legt der pU im Dossier (Modul 4 D) nicht vor. Angaben zur medianen bzw. mittleren Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte für die gesamte Studienpopulation werden – sofern vorliegend – in Tabelle 10 (siehe entsprechende Fußnoten) ergänzend angegeben.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa (mehreseitige Tabelle)

Studie	Luspatercept	Epoetin alfa
Dauer Studienphase	N ^a = 145	N ^a = 143
Endpunktkategorie		
COMMANDS		
Therapieabbruch (bis Datenschnitt 22.09.2023), n (%)	86 (59,3)	114 (79,7)
≥ 24 Wochen abgeschlossen	130 (89,7)	118 (82,5)
≥ 48 Wochen abgeschlossen	k. A. ^b	k. A. ^b
Behandlungsdauer (primäre Behandlungsphase; Woche 1–24) [Wochen]		
Median [Q1; Q3]	24,0 [24,0; 24,0]	24,0 [24,0; 24,0]
Mittelwert (SD)	22,8 (3,9)	21,9 (5,5)
Behandlungsdauer (bis Datenschnitt 22.09.2023) [Wochen]		
Median [Q1; Q3]	64,0 [39,0; 117,7]	48,9 [25,0; 89,9]
Mittelwert (SD)	81,1 (52,6)	63,5 (50,4)
Beobachtungsdauer [Wochen]		
Gesamtüberleben	k. A. ^c	k. A. ^c
Morbidität (Transfusionsvermeidung, Symptomatik [EORTC QLQ-C30])	k. A. ^d	k. A. ^d
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, FACT-An)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A. ^e	k. A. ^e
<p>a. Angaben basieren auf allen randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben</p> <p>b. Angaben zum Anteil von Patientinnen und Patienten, die bis zum Datenschnitt für die primäre Analyse (31.03.2023) ≥ 48 Wochen der Behandlung abgeschlossen haben, für die gesamte Studienpopulation im Interventions- vs. Vergleichsarm (182 vs. 179), n (%): 101 (55,5) vs. 76 (42,5)</p> <p>c. Angaben zur Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben für die gesamte Studienpopulation im Interventions- vs. Vergleichsarm (182 vs. 181) bis zum Datenschnitt 22.09.2023, Median [Min; Max]; MW (SD): 93,1 [5; 220] vs. 88,4 [0; 226]; 100,3 (53,2) vs. 94,8 (52,7); Zeit von der Randomisierung bis zum Tod oder dem letzten Patientenkontakt</p> <p>d. Angaben zur Beobachtungsdauer des Endpunkts Transfusionsvermeidung für die gesamte Studienpopulation im Interventions- vs. Vergleichsarm (182 vs. 181), Median [Min; Max]; MW (SD): Woche 1–24 (Datenschnitt: 31.03.2023) 24,1 [4; 24] vs. 24,1 [0; 24]; 23,2 (3,3) vs. 21,7 (5,8); bis zum Datenschnitt 22.09.2023 62,8 [4; 201] vs. 46,0 [0; 227]; Zeit ab dem Tag nach der 1. Dosis der Studienmedikation bis zur Visite zum Behandlungsende, dem Beginn einer MDS-Folgetherapie oder dem Studienabbruch / Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat</p> <p>e. Angabe zur Beobachtungsdauer der Endpunkte zu den Nebenwirkungen für die gesamte Studienpopulation (alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben) im Interventions- vs. Vergleichsarm (182 vs. 179), Median [Min; Max]; MW (SD): Woche 1–24 (Datenschnitt: 31.03.2023) 24,0 [4; 24] vs. 24,0 [3; 24]; 23,0 (3,4) vs. 22,0 (5,1); bis Datenschnitt 22.09.2023: 63,1 [4; 220] vs. 45,4 [3; 226]; 76,5 (50,4) vs. 59,3 (46,9); Zeit ab dem Tag nach der 1. Dosis der Studienmedikation bis zur Visite zum Behandlungsende, dem Beginn einer MDS-Folgetherapie oder dem Studienabbruch / Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat; für SUEs macht der pU keine gesonderten Angaben, obwohl im Unterschied zu UEs die Nachbeobachtung bei den SUEs über 42 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation hinaus geplant war, wenn sie im Verdacht standen, kausal mit der Studienmedikation zusammenzuhängen; siehe Tabelle 8</p>		

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa (mehreseitige Tabelle)

Studie	Luspatercept	Epoetin alfa
Dauer Studienphase	N ^a = 145	N ^a = 143
Endpunktkategorie		
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT-An: Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; MDS: myelodysplastische Syndrome; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE unerwünschtes Ereignis		

In der Studie COMMANDS war die mediane bzw. mittlere Behandlungsdauer bis zum Datenschnitt vom 22.09.2023 mit 64,0 Wochen bzw. 81,1 Wochen im Interventionsarm länger als im Vergleichsarm mit 48,9 Wochen bzw. 63,5 Wochen. Die Behandlung mit der Studienmedikation nach Woche 25 wurde lediglich bei Patientinnen und Patienten mit nachweislichem klinischem Nutzen sowie fehlender Krankheitsprogression fortgesetzt (siehe Abschnitt I 3.1). Es ist jedoch aufgrund fehlender Angaben unklar, wie viele Patientinnen und Patienten die Kriterien zur Weiterbehandlung bei der Visite an Tag 169 (Woche 25) erfüllten bzw. nach Woche 25 mit der Studienmedikation weiterbehandelt wurden (siehe Abschnitt I 3.1). Für die relevante Teilpopulation legt der pU zudem keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten eine 48-wöchige Studienbehandlung abgeschlossen haben. Für die gesamte Studienpopulation (182 vs. 179) traf dies auf 101 (55,5 %) vs. 76 (42,5 %) im Interventions- vs. Vergleichsarm zu. Auch legt der pU für die relevante Teilpopulation im Dossier keine Angaben zur medianen bzw. mittleren Beobachtungsdauer für die einzelnen Endpunkte vor. Da die Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen an das Behandlungsende geknüpft ist (siehe Tabelle 8), ergeben sich jeweils Beobachtungszeiten, die sich zwischen den Studienarmen unterscheiden und im Vergleich zur Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben, das über den gesamten Zeitraum erhoben wird, verkürzt sind. Bei Betrachtung der primären Behandlungsphase (Woche 1 bis 24) als Auswertungszeitraum (siehe vorherigen Textabschnitt zu vom pU vorgelegten Auswertungszeiträumen), ist unter der Berücksichtigung der Therapieabbrüche in Woche 1 bis 24 nicht zu erwarten, dass sich die Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen relevant unterscheidet.

Angaben zu Folgetherapien

Nach Abbruch der Studienmedikation gab es bezüglich der Folgetherapien keine Einschränkungen. Für die relevante Teilpopulation mit einem sEPO-Spiegel < 200 U/l legt der pU im Dossier keine Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien vor. Aus den für die gesamte Studienpopulation vorliegenden Angaben (siehe Tabelle 20 in I Anhang B) zeigt sich, dass in beiden Studienarmen teilweise Wirkstoffe als Folgetherapie eingesetzt wurden, die nicht

gemäß Zulassung eingesetzt wurden. Der Einsatz dieser Wirkstoffe erscheint aufgrund nicht vorhandener Therapiealternativen bei Patientinnen und Patienten mit MDS grundsätzlich nachvollziehbar. Weiterhin haben in der gesamten Studienpopulation 6 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 20 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Folgetherapie mit Luspatercept erhalten. Für Patientinnen und Patienten mit Ringsideroblasten, bei denen die erythropoetinbasierte Therapie im Vergleichsarm nicht ausreichend wirksam war (Patientenpopulation der Nutzenbewertung A23-44), stellt Luspatercept eine adäquate leitliniengerechte Folgetherapie dar [4]. Für Patientinnen und Patienten ohne Ringsideroblasten, bei denen die erythropoetinbasierte Therapie im Vergleichsarm nicht ausreichend wirksam war, bedeutet die Gabe von Luspatercept als Folgetherapie hingegen ein Treatment Switching. Unter Berücksichtigung des Anteils der Patientinnen und Patienten, der im hier betrachteten Zeitraum Woche 1 bis 24 die Therapie mit der Studienmedikation abgebrochen hat (Intervention- vs. Vergleichsarm: 11 % vs. 20 % der gesamten Studienpopulation [182 vs. 181]; 10 % vs. 17 % der relevanten Teilpopulation [145 vs. 144]) bleibt dies ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa

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

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

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass insgesamt von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie COMMANDS auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen sei. So stammten

insgesamt 60,3 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus Europa, weshalb laut pU von einem hinreichend ähnlichen Versorgungsstandard auszugehen sei. Des Weiteren seien die Charakteristika der in die Studie COMMANDS eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn hinreichend vergleichbar mit den Charakteristika der Patientinnen und Patienten im deutschen MDS-Register. So liege z. B. das mediane Alter der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer zu Studienbeginn bei 74 Jahren, und es seien etwas mehr Männer (55,4 %) als Frauen (44,6 %) in die Studie eingeschlossen. Das mediane Alter der Patientinnen und Patienten im MDS-Register liege bei Erstdiagnose bei 68 Jahren und Männer seien ebenfalls etwas häufiger von MDS betroffen als Frauen (58 % vs. 42 %) [22]. Zusammenfassend geht der pU von einer hinreichenden Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aus.

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

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

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

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

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Transfusionsvermeidung ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, FACT-An)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Thromboembolische Ereignisse ^c (schwere UEs ^b)	Augenerkrankungen (SOC, UEs)
COMMANDS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Erythrozytentransfusion im Zeitraum Woche 1–24</p> <p>b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3; Die Einteilung des Schweregrads von UEs, für die keine CTCAE-Kriterien definiert sind, erfolgte durch die Prüffärztin / den Prüfarzt mittels einer 5-Punkte-Skala (Grad 1: mild; Grad 2: moderat; Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich; Grad 5: tödlich [zur Erläuterung siehe nachfolgenden Textabschnitt, Nebenwirkungen]).</p> <p>c. Betrachtet wird das vom pU in der Studie erhobene UE von Interesse; Erläuterungen siehe nachfolgenden Text.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT-An: Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>									

Anmerkungen zu eingeschlossenen Endpunkten

Transfusionsvermeidung

Patientenrelevanz

In Modul 4 D des Dossiers legt der pU Auswertungen für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zu verschiedenen transfusionsfreien Zeiträumen (≥ 24 Wochen, ≥ 48 Wochen) und Auswertungszeiträumen (Woche 1 bis 24, Woche 1 bis 36, Woche 1 bis 48, Woche 1 bis zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation) vor.

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

- Jede Erythrozytenkonzentrat-Transfusion sei mit dem Risiko für akut und verzögert auftretende Nebenwirkungen, wie allergische Reaktionen und Folgekomplikationen,

verbunden [23,24]. Dauerhafte Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen könnten außerdem zu einer sekundären Eisenüberladung (sekundäre Hämosiderose) und toxischen Ablagerungen in verschiedenen Organen führen, die Organschäden oder Organversagen nach sich ziehen und sogar zum Tod führen. Eine Eisenüberladung führe dabei zu Einschränkungen des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten und gehe zudem mit einer Verschlechterung der Überlebensprognose einher.

- Die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten vermöge keine anhaltende, stabile Korrektur der Hb-Werte und somit keine andauernde Linderung der Anämie-Symptomatik zu erreichen.
- Die Transfusionstherapie gehe mit erheblichen psychosozialen und zeitlichen Belastungen für Patientinnen und Patienten einher und stelle nur eine unzureichende therapeutische Maßnahme dar.

Hierzu ist anzumerken, dass die Aspekte der (anämiebedingten) Symptomatik (z. B. Fatigue) und Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte im Rahmen klinischer Studien grundsätzlich direkt über patientenberichtete Endpunkte abgebildet werden können und sollten. Das Argument des pU, dass (im Rahmen der üblichen Studiendauer in der Regel nicht erfasste) Folgekomplikationen mittels einer Transfusionsvermeidung verhindert werden können, ist per se nachvollziehbar und eine Vermeidung von Transfusionen wird als patientenrelevant erachtet.

Relevanter Auswertungszeitraum

Bei der Betrachtung des Zeitraums einschließlich der Weiterbehandlungsphase nach Woche 25 bzw. des gesamten Studienverlaufs bis zum spätesten Datenschnitt sind die Behandlungsdauern und die daraus resultierenden Beobachtungsdauern unterschiedlich (siehe Tabelle 10). Dadurch ist eine valide Interpretation der vom pU vorgelegten Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsvermeidung zu Auswertungszeiträumen, die über die primäre Behandlungsphase (Woche 1 bis 24) hinausgehen, nicht möglich (siehe Abschnitt I 3.2, vom pU herangezogene Datenschnitte und vorgelegte Auswertungszeiträume). Für die vorliegende Bewertung wird daher eine Transfusionsvermeidung von 24 Wochen (bis zum Ende der primären Behandlungsphase [Woche 1 bis 24]) als maßgeblicher Zeitraum herangezogen. Dabei wird eine Transfusionsvermeidung von 24 Wochen grundsätzlich als ausreichend angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) ausgehen zu können. Es verbleibt jedoch die Unsicherheit, ob die Patientinnen und Patienten tatsächlich in allen Fällen über die primäre Behandlungsphase hinaus frei von Erythrozytentransfusionen waren und ob Folgekomplikationen (Organkomplikationen durch sekundäre Hämosiderose) bei dem hier betroffenen Patientenkollektiv tatsächlich in

relevantem Umfang vermieden werden konnten. Sofern ein Zusatznutzen / geringerer Nutzen für diesen Endpunkt vorliegt, ist dies bei der Ausmaßbestimmung zu berücksichtigen.

Neben den oben beschriebenen Operationalisierungen legt der pU in Modul 4 D auch Ergebnisse zum primären Endpunkt der Studie, der Transfusionsvermeidung von 12 Wochen mit einem gleichzeitigen mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl, für die Auswertungszeiträume Woche 1 bis 24 (präspezifiziert) und Woche 1 bis zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation (post hoc) vor. Die beiden Komponenten – Transfusionsvermeidung und Anstieg des Hb-Wertes – sind jedoch für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von unterschiedlicher Bedeutung. So wird – wie bereits näher erläutert – die Transfusionsvermeidung als patientenrelevant eingestuft. Der Anstieg des Hb-Wertes wird hingegen nicht als patientenrelevant eingestuft, da dieser auf einen Laborparameter abstellt, dessen Änderung für die Patientin oder den Patienten nicht unmittelbar spürbar ist. Auch die Leitlinien beschreiben, dass die Indikation zur Erythrozytentransfusion aus der Beurteilung des klinischen Gesamtbildes der Patientin oder des Patienten und nicht allein anhand von Laborparametern (z. B. Hb-Wert) gestellt werden sollte [4,18,19]. Der primäre Endpunkt der Studie ist daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Des Weiteren legt der pU eine post hoc durchgeführte Analyse zu einer Operationalisierung, die er als „längste Dauer einer Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen“ in Woche 1 bis zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation bezeichnet, vor. In diese Auswertung gehen nicht alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein, sondern nur diejenigen, die eine Transfusionsvermeidung von ≥ 24 Wochen erreichten. Da es sich beim Erreichen der Transfusionsvermeidung um einen Verlaufsparemeter handelt, kann nicht davon ausgegangen werden, dass die zu Studienbeginn durch die Randomisierung erreichte Strukturgleichheit zwischen Interventions- und Vergleichsarm bei den in die Auswertung eingehenden Patientinnen und Patienten weiterhin besteht. Ein randomisierter Vergleich ist somit nicht mehr gegeben.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, FACT-An)

Im Dossier des pU (Modul 4 D) liegen Auswertungen zur Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und FACT-An vor.

Der EORTC QLQ-C30 ist ein generisches Instrument, das zur Erfassung von Symptomen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen validiert ist und das durch zahlreiche Zusatzmodule ergänzt werden kann. Zudem stellt der EORTC QLQ-C30 im Anwendungsgebiet der MDS das in Studien am häufigsten verwendete Instrument dar [25]. Da die Leitsymptome von MDS (z. B. Fatigue und [Belastungs-]Dyspnoe) über den EORTC QLQ-C30 abgefragt werden, wird dieses Instrument in der vorliegenden Situation für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) erfolgte in der Screening-Phase (35 Tage vor Randomisierung), am Tag der 1. Dosis der Studienmedikation (Woche 1) sowie danach alle 6 Wochen im Rahmen der Dosisvisiten (Woche 7, Woche 13, Woche 19, usw.), bei der Visite zur Entscheidung der Weiterbehandlung mit der Studienmedikation an Tag 169 (Woche 25) sowie an Tag 337 (Woche 49) und bei der Visite zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation.

Der FACT-An ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatientinnen und -patienten, die unter Anämie und Fatigue leiden [26,27]. Die inhaltliche Validität wird auch in der vorliegenden Indikation als gegeben angesehen [28,29]. Der FACT-An besteht aus den 4 Subskalen des FACT-G (körperliches, soziales / familiäres, emotionales bzw. funktionales Wohlbefinden) sowie einer anämiespezifischen Subskala mit 20 Items zu Anämie (7 Items) und Fatigue (13 Items). Durch Aufsummieren der Scores der 5 Subskalen wird ein FACT-An-Gesamtscore gebildet. Der Wertebereich des FACT-An-Gesamtscores geht von 0 bis 188. Höhere Werte zeigen eine bessere Lebensqualität an. Die Erhebung des FACT-An (Version 4.0) erfolgte in der Screening-Phase (35 Tage vor Randomisierung), am Tag der 1. Dosis der Studienmedikation (Woche 1), in Woche 2 und Woche 3 sowie danach alle 3 Wochen im Rahmen der Dosisvisiten (Woche 4, Woche 7, Woche 10, usw.), bei der Visite zur Entscheidung der Weiterbehandlung mit der Studienmedikation an Tag 169 (Woche 25) sowie an Tag 337 (Woche 49) und bei der Visite zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation.

Vom pU vorgelegte Analysen zur Änderung im Studienverlauf

Der pU legt in Modul 4 D des Dossiers zur Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und FACT-An jeweils Analysen zur Änderung im Studienverlauf (Woche 1 bis 24) mittels gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) vor. In diese Auswertungen gehen alle Erhebungen aus den Dosisvisiten bis einschließlich Woche 25 Tag 1 (4 [EORTC] bzw. 10 [FACT-An] geplante Erhebungszeitpunkte nach Studienbeginn) ein. Diese vom pU vorgelegten MMRM-Auswertungen sind für die vorliegenden Nutzenbewertung geeignet.

In der Studienplanung präspezifizierte Responder- und Ereigniszeitanalysen

Gemäß Studienplanung waren neben Auswertungen zur Änderung im Studienverlauf Responderanalysen (Eintreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung) und Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. bestätigten Verschlechterung) für den Datenschnitt der Superiority-Interimsanalyse (31.08.2022) geplant. Ergebnisse zu diesen präspezifizierten Responder- und Ereigniszeitanalysen für die relevanten Datenschnitte vom 31.03.2023 und 22.09.2023 legt der pU im Dossier nicht vor.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass für den EORTC QLQ-C30 an Tag 169 (Woche 25) ein hoher Anteil fehlender Werte (30 %) vorliegt. Daher wäre bei der Durchführung von Responderanalysen die Anwendung geeigneter Ersetzungsverfahren erforderlich. Auch beim FACT-An mit 25 % fehlenden Werten an Tag 169 (Woche 25) wäre der Einsatz geeigneter Ersetzungsverfahren sinnvoll. Unabhängig davon, entspricht das in der Studie COMMANDS prädefinierte Responsekriterium von 7 Punkten für den FACT-An-Gesamtscore nur 3,7 % der Skalenspannweite und entspricht damit nicht den Vorgaben der Allgemeinen Methoden des Instituts [30]. Daher wären auf diesem Responsekriterium basierende Responder- sowie Ereigniszeitanalysen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Für die Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. bestätigten Verschlechterung) ist anzumerken, dass die an den Bedarf von Transfusionen bzw. den Abbruch der Studienmedikation geknüpften Kriterien einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in der vorliegenden Indikation nicht sachgerecht sind.

Nebenwirkungen

Schwere UEs

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

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

Aufgrund einer hinreichenden Ähnlichkeit zwischen den 5 vom pU gewählten Kriterien und den 5 generischen CTCAE-Kriterien [31] bleibt dieses Vorgehen für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Der pU legt mit dem Dossier (Modul 4 D) für die Gesamtrate der SUEs, schweren UEs und Abbrüche wegen UEs Analysen vor, bei denen Ereignisse, die auf die Grunderkrankung

zurückzuführen sind, nicht berücksichtigt werden. Dabei schließt der pU alle Ereignisse mit dem bevorzugten Begriff (PT) Myelodysplastisches Syndrom aus. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht. Weitere PTs, bei denen mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass sie auf die Grunderkrankung zurückzuführen waren, wurden laut pU nicht identifiziert. Jedoch trat in der Studie COMMANDS als UE das PT Anämie bei 5,5 % bzw. 7,7 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bzw. Interventionsarm auf (siehe Tabelle 21), bei dem davon auszugehen ist, dass es auf die Grunderkrankung zurückzuführen ist.

Thromboembolische Ereignisse

Thromboembolische Ereignisse stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante UEs dar. Zu thromboembolischen Ereignissen liegen im Dossier Auswertungen im Rahmen von UEs von Interesse vor, deren Erhebung für die Studie COMMANDS grundsätzlich geplant war. Die Operationalisierung der jeweiligen UEs von Interesse war jedoch nicht präspezifiziert. In einer solchen Situation, ist es grundsätzlich sachgerecht auf feststehende Konstrukte wie SMQs zurückzugreifen, wenn diese das interessierende UE inhaltlich adäquat abbilden. In Modul 4 D basiert der pU seine Auswertungen zu thromboembolischen Ereignissen auf einer Kombination aus dem engen Gültigkeitsbereich der SMQ Embolie- und Thromboseereignisse sowie dem breiten Gültigkeitsbereich der SMQ Thrombophlebitis. Dabei schließt der pU alle geräteassoziierten PTs, sowie die PTs transitorische ischämische Attacke und vorübergehende Blindheit aus. Der pU gibt keine Rationale für sein Vorgehen an. Die Betrachtung einer post hoc definierten Kombination von einzelnen SMQs und Ausschluss von PTs ist nicht sachgerecht, da eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann. Für die vorliegende Nutzenbewertung können die in Modul 4 D vorgelegten Auswertungen zu schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) thromboembolischen Ereignissen dennoch herangezogen werden. Dies wird im Folgenden erläutert.

Grundsätzlich wäre die alleinige Betrachtung der SMQ Embolie- und Thromboseereignisse eine inhaltlich hinreichend umfassende Operationalisierung der thromboembolischen Ereignisse. Aus dem Studienbericht (gesamte Studienpopulation) geht jedoch hervor, dass die einzigen 2 aufgetretenen PTs (Thrombose und Tiefe Venenthrombose) aus der SMQ Thrombophlebitis, die in die Auswertungen des pU zum UE von Interesse eingehen, ebenfalls Teil der SMQ Embolie- und Thromboseereignisse sind. Der Ausschluss aller geräteassoziierten PTs erscheint inhaltlich sinnvoll. Das PT transitorische ischämische Attacke und das PT vorübergehende Blindheit, die ebenfalls vom pU ausgeschlossen wurden, traten jeweils nur bei maximal 1 Patient bzw. Patienten auf (gesamte Studienpopulation).

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Transfusionsvermeidung ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, FACT-An)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Thromboembolische Ereignisse ^c (schwere UEs ^b)	Augenerkrankungen (SOC, UEs)
COMMANDS	N	N	H ^d	H ^e	H ^e	N	N	H ^d	N	H ^d
<p>a. definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Erythrozytentransfusion im Zeitraum Woche 1–24</p> <p>b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3; Die Einteilung des Schweregrads von UEs, für die keine CTCAE-Kriterien definiert sind, erfolgte durch die Prüffärztin / den Prüffarzt mittels einer 5-Punkte-Skala (Grad 1: mild; Grad 2: moderat; Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich; Grad 5: tödlich [zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1, Nebenwirkungen]).</p> <p>c. betrachtet wird das vom pU in der Studie erhobene UE von Interesse; Erläuterungen siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>d. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch</p> <p>e. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, sinkender und teilweise zwischen den Armen differenzieller Rücklauf sowie unklarer Umgang mit verspätet vorgenommenen Erhebungen in der Auswertung; siehe nachfolgenden Textabschnitt</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT-An: Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia; H: hoch; N: niedrig; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>										

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, SUEs, schwere UEs sowie thromboembolische Ereignisse (schwere UEs) wird jeweils als niedrig bewertet.

Bei den Endpunkten Transfusionsvermeidung, Abbruch wegen UEs sowie Augenerkrankungen (SOC, UEs) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. subjektiver Entscheidung zum Abbruch jeweils als hoch bewertet.

Für die Endpunkte der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und FACT-An) ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse ebenfalls jeweils hoch. Grund dafür sind die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie die sinkenden und teilweise zwischen den Armen differenziellen Rückläufe. Hinzu kommt, dass der pU keine konkreten Angaben dazu macht, wie die Erhebungen bei den Dosisvisiten im Falle von Dosisverzögerungen zeitlich zugeordnet wurden. Auf Basis der vorliegenden Informationen wird davon ausgegangen, dass

die verspätet vorgenommenen Erhebungen dem eigentlich geplanten Zeitpunkt der Visite zugeordnet wurden. Es liegen jedoch keine Angaben dazu vor, wie häufig dies in der relevanten Teilpopulation der Fall war und wie groß die Verspätungen waren. Erhebungen könnten einem deutlich abweichenden Zeitpunkt zugeordnet sein, was sich verzerrend auswirken kann.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 14, Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Luspatercept mit Epoetin alfa bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs auf SOC- und PT-Ebene sind in I Anhang D dargestellt. In I Anhang E erfolgt eine ergänzende Darstellung von Ergebnissen zum Endpunkt Gesamthospitalisierung.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa

Studie Endpunktkategorie (Datenschnitt) Endpunkt	Luspatercept		Epoetin alfa		Luspatercept vs. Epoetin alfa HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
COMMANDS					
Mortalität (Datenschnitt 22.09.2023)					
Gesamtüberleben	145	n. e. [37,2; n. b.] 34 (23,4)	144 ^b	46,7 [42,4; n. b.] 33 (22,9) ^b	0,97 [0,60; 1,59]; 0,907
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log Rank Test; jeweils stratifiziert nach durchschnittlicher Transfusionslast (< 4 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen vs. ≥ 4 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen) und Ringsideroblasten-Status (mit Ringsideroblasten [+] vs. ohne Ringsideroblasten [-])</p> <p>b. Laut pU erfolgte die Auswertung unter Ausschluss 1 Patientin / Patienten des Vergleichsarms aufgrund eines fehlenden Ringsideroblasten-Status. Die Angaben zu N und n (%) wurden vom pU aus Modul 4 D übernommen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, und die sich auf diese Grundgesamtheit beziehende Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Ereignis können jedoch abweichen (ggf. reduziert um die Person mit fehlendem Ringsideroblasten-Status).</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa

Studie Endpunktkategorie (Auswertungszeitraum; Datenschnitt) Endpunkt	Luspatercept		Epoetin alfa		Luspatercept vs. Epoetin alfa RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
COMMANDS					
Morbidität (Woche 1–24^c; Datenschnitt 22.09.2023)					
Transfusionsvermeidung	145	79 (54,5)	144	55 (38,2)	1,41 [1,10; 1,80]; 0,007
Nebenwirkungen (Woche 1–24^c; Datenschnitt 31.03.2023)					
UEs (ergänzend dargestellt)	145	131 (90,3)	143	117 (81,8)	-
SUEs	145	29 (20,0)	143	32 (22,4)	0,94 [0,60; 1,46]; 0,770
schwere UEs ^d	145	56 (38,6)	143	50 (35,0)	1,13 [0,84; 1,53]; 0,415
Abbruch wegen UEs	145	4 (2,8)	143	5 (3,5)	0,84 [0,23; 3,03]; 0,785
thromboembolische Ereignisse (schwere UEs)	145	1 (0,7)	143	1 (0,7)	0,96 [0,06; 15,01]; 0,976
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	145	23 (15,9)	143	3 (2,1)	7,70 [2,31; 25,69]; < 0,001
<p>a. Laut pU erfolgte die Auswertung unter Ausschluss 1 Patientin / Patienten des Vergleichsarms aufgrund eines fehlenden Ringsideroblasten-Status. Die Angaben zu N und n (%) wurden vom pU aus Modul 4 D übernommen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, und die sich auf diese Grundgesamtheit beziehende Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Ereignis können jedoch abweichen (ggf. reduziert um die Person mit fehlendem Ringsideroblasten-Status).</p> <p>b. RR, KI und p-Wert: CMH-Methode; stratifiziert nach durchschnittlicher Transfusionslast (< 4 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen vs. ≥ 4 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen) und Ringsideroblasten-Status (mit Ringsideroblasten [+] vs. ohne Ringsideroblasten [-])</p> <p>c. ab dem Tag nach der 1. Dosis der Studienmedikation bis einschließlich Tag 169 (Transfusionsvermeidung) bzw. ab dem Tag der 1. Dosis der Studienmedikation bis einschließlich Tag 168 (Endpunkte zu Nebenwirkungen)</p> <p>d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3; Die Einteilung des Schweregrads von UEs, für die keine CTCAE-Kriterien definiert sind, erfolgte durch die Prüffärztin / den Prüfarzt mittels einer 5-Punkte-Skala (Grad 1: mild; Grad 2: moderat; Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich; Grad 5: tödlich [zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1, Nebenwirkungen]).</p> <p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie (Auswertungs- zeitraum; Datenschnitt) Endpunkt	Luspatercept			Epoetin alfa			Luspatercept vs. Epoetin alfa
	N ^a	Werte Studien- beginn	Änderung im Studien- verlauf	N ^a	Werte Studien- beginn	Änderung im Studien- verlauf	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
		MW (SD)	Woche 1–24 MW ^b (SE)		MW (SD)	Woche 1–24 MW ^b (SE)	
COMMANDS							
Morbidität (Woche 1–24; Datenschnitt 31.03.2023)							
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c							
Fatigue	128	41,1 (23,9)	-4,0 (1,7)	115	46,7 (25,4)	-7,5 (1,8)	3,55 [-0,89; 7,98]; 0,116
Übelkeit und Erbrechen	128	3,9 (9,2)	1,3 (0,9)	115	4,7 (12,3)	-0,6 (0,9)	1,94 [-0,30; 4,18]; 0,089
Schmerzen	128	21,4 (24,4)	-2,0 (1,6)	115	20,9 (23,9)	-3,7 (1,7)	1,62 [-2,57; 5,80]; 0,447
Dyspnoe	128	27,1 (28,3)	-3,4 (2,0)	115	31,9 (27,8)	-6,1 (2,1)	2,77 [-2,29; 7,83]; 0,282
Schlaflosigkeit	128	30,7 (28,9)	-2,9 (2,1)	115	29,2 (29,5)	-4,0 (2,2)	1,16 [-4,22; 6,54]; 0,672
Appetitverlust	128	17,7 (26,1)	-2,6 (1,7)	115	18,4 (24,3)	-0,4 (1,8)	-2,24 [-6,56; 2,09]; 0,310
Verstopfung	128	13,5 (23,5)	-4,1 (1,5)	115	16,1 (25,2)	-2,9 (1,6)	-1,22 [-5,20; 2,76]; 0,547
Diarrhö	128	5,5 (15,0)	2,5 (1,2)	115	5,0 (13,5)	0,6 (1,3)	1,83 [-1,39; 5,06]; 0,263
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Woche 1–24; Datenschnitt 31.03.2023)							
EORTC QLQ-C30 ^d							
globaler Gesundheitsstatus	128	60,4 (18,0)	2,0 (1,4)	115	59,3 (20,4)	2,1 (1,5)	-0,12 [-3,71; 3,46]; 0,946
körperliche Funktion	128	68,6 (20,5)	1,7 (1,4)	115	63,1 (21,7)	3,3 (1,5)	-1,61 [-5,19; 1,97]; 0,376
Rollenfunktion	128	72,4 (25,3)	2,3 (1,8)	115	72,2 (25,4)	0,4 (1,9)	1,94 [-2,78; 6,65]; 0,420
emotionale Funktion	128	77,3 (19,2)	3,5 (1,4)	115	73,0 (20,8)	4,5 (1,4)	-1,08 [-4,62; 2,47]; 0,550
kognitive Funktion	128	79,6 (22,4)	2,8 (1,3)	115	79,1 (22,3)	1,2 (1,4)	1,56 [-1,84; 4,97]; 0,366
soziale Funktion	128	82,7 (20,2)	-1,2 (1,6)	115	79,5 (22,2)	0,4 (1,7)	-1,61 [-5,86; 2,65]; 0,458

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie (Auswertungs- zeitraum; Datenschnitt) Endpunkt	Luspatercept			Epoetin alfa			Luspatercept vs. Epoetin alfa
	N ^a	Werte Studien- beginn	Änderung im Studien- verlauf	N ^a	Werte Studien- beginn	Änderung im Studien- verlauf	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
		MW (SD)	Woche 1–24 MW ^b (SE)		MW (SD)	Woche 1–24 MW ^b (SE)	
FACT-An ^e							
Gesamtscore	134	128,8 (25,3)	3,8 (1,1)	131	122,4 (27,3)	3,8 (1,1)	-0,01 [-2,93; 2,91]; 0,995
körperliches Wohlbefinden	134	22,1 (4,3)	0,3 (0,2)	131	21,4 (4,9)	0,5 (0,2)	-0,22 [-0,78; 0,33]
soziales / familiäres Wohlbefinden	134	19,7 (5,2)	0,3 (0,3)	131	18,9 (5,5)	-0,4 (0,3)	0,68 [-0,00; 1,36]
emotionales Wohlbefinden	134	17,4 (4,3)	1,1 (0,2)	131	17,1 (4,3)	0,5 (0,2)	0,52 [0,03; 1,00]
funktionales Wohlbefinden	134	16,3 (5,5)	0 (0,3)	131	14,9 (5,4)	-0,1 (0,3)	0,08 [-0,56; 0,72]
anämiespezifische Subskala	134	53,3 (13,4)	2,2 (0,6)	131	50,1 (15,2)	3,0 (0,6)	-0,73 [-2,26; 0,79]
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MW und SE (pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM; adjustiert bezüglich durchschnittlicher Transfusionslast (< 4 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen vs. ≥ 4 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/8 Wochen) und Ringsideroblasten-Status (mit Ringsideroblasten [+] vs. ohne Ringsideroblasten [-]); basierend auf allen Erhebungen aus den Dosisvisiten bis einschließlich Woche 25 Tag 1. Effekt stellt den Unterschied in den über den Studienverlauf Woche 1–24 gemittelten Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen dar.</p> <p>c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 188).</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT-An: Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs, schwere UEs und thromboembolische Ereignisse (schwere UEs) maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für die Endpunkte Transfusionsvermeidung, Abbruch

wegen UEs, Augenerkrankungen (SOC, UEs) sowie die Endpunkte zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und FACT-An) können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt I 4.2) maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bis zum 4. Datenschnitt vom 22.09.2023 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Transfusionsvermeidung

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich über die primäre Behandlungsphase (Woche 1 bis 24) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhö (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich über die primäre Behandlungsphase (Woche 1 bis 24) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, FACT-An)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie für den FACT-An über die primäre Behandlungsphase (Woche 1 bis 24) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich über die primäre Behandlungsphase (Woche 1 bis 24) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Thromboembolische Ereignisse (schwere UEs)

Für den Endpunkt thromboembolische Ereignisse (schwere UEs) zeigt sich über die primäre Behandlungsphase (Woche 1 bis 24) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Augenerkrankungen (UEs)

Für den Endpunkt Augenerkrankungen (UEs) zeigt sich über die primäre Behandlungsphase (Woche 1 bis 24) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Luspatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (≤ 64 Jahre vs. 65 bis 74 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Transfusionslast zu Studienbeginn (Anzahl der Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen/8-Wochen-Zeitraum vor der 1. Dosis der Studienmedikation) (< 4 Einheiten vs. ≥ 4 Einheiten)
- Ringsideroblasten-Status (mit Ringsideroblasten [+] vs. ohne Ringsideroblasten [-])

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

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den im Dossier vorgelegten Subgruppenergebnissen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen. Für den patientenrelevanten Endpunkt thromboembolische Ereignisse (schwere UEs), für den jedoch insgesamt bei nur 2 Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation (mindestens) ein Ereignis auftrat, und den in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellten Endpunkt Hospitalisierung legt der pU im Dossier keine Subgruppenanalysen vor.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [30].

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

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

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

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Transfusionsvermeidung

Für den nachfolgenden Endpunkt zur Morbidität geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Transfusionsvermeidung

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

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Luspatercept vs. Epoetin alfa (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Luspatercept vs. Epoetin alfa Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Woche 1–24 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. 46,7 Monate HR: 0,97 [0,60; 1,59]; p = 0,907	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Transfusionsvermeidung	54,5 % vs. 38,2 % RR: 1,41 [1,10; 1,80] RR: 0,71 [0,56; 0,91] ^c ; p = 0,007	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Fatigue	-4,0 vs. -7,5 MD: 3,55 [-0,89; 7,98]; p = 0,116	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	1,3 vs. -0,6 MD: 1,94 [-0,30; 4,18]; p = 0,089	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	-2,0 vs. -3,7 MD: 1,62 [-2,57; 5,80]; p = 0,447	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	-3,4 vs. -6,1 MD: 2,77 [-2,29; 7,83]; p = 0,282	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	-2,9 vs. -4,0 MD: 1,16 [-4,22; 6,54]; p = 0,672	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	-2,6 vs. -0,4 MD: -2,24 [-6,56; 2,09]; p = 0,310	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	-4,1 vs. -2,9 MD: -1,22 [-5,20; 2,76]; p = 0,547	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Luspatercept vs. Epoetin alfa (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Luspatercept vs. Epoetin alfa Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Woche 1–24 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Diarrhö	2,5 vs. 0,6 MD: 1,83 [-1,39; 5,06]; p = 0,263	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
globaler Gesundheitsstatus	2,0 vs. 2,1 MD: -0,12 [-3,71; 3,46]; p = 0,946	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	1,7 vs. 3,3 MD: -1,61 [-5,19; 1,97]; p = 0,376	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	2,3 vs. 0,4 MD: 1,94 [-2,78; 6,65]; p = 0,420	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	3,5 vs. 4,5 MD: -1,08 [-4,62; 2,47]; p = 0,550	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	2,8 vs. 1,2 MD: 1,56 [-1,84; 4,97]; p = 0,366	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	-1,2 vs. 0,4 MD: -1,61 [-5,86; 2,65]; p = 0,458	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
FACT-An	3,8 vs. 3,8 MD: -0,01 [-2,93; 2,91]; p = 0,995	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	20,0 % vs. 22,4 % RR: 0,94 [0,60; 1,46]; p = 0,770	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	38,6 % vs. 35,0 % RR: 1,13 [0,84; 1,53]; p = 0,415	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Luspatercept vs. Epoetin alfa (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Luspatercept vs. Epoetin alfa Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Woche 1–24 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Abbruch wegen UEs	2,8 % vs. 3,5 % RR: 0,84 [0,23; 3,03]; p = 0,785	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
thromboembolische Ereignisse (schwere UEs)	0,7 % vs. 0,7 % RR: 0,96 [0,06; 15,01]; p = 0,976	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Augenerkrankungen (UEs)	15,9 % vs. 2,1 % RR: 7,70 [2,31; 25,69] RR: 0,13 [0,04; 0,43] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT-An: Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Luspatercept im Vergleich zu zweckmäßige Vergleichstherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
–	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Augenerkrankungen (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigt sich ein negativer Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Augenerkrankungen (UEs) mit dem Ausmaß beträchtlich und der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunktes. Dieser negative Effekt von Luspatercept in einem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen wird als nicht ausreichend angesehen, um einen geringeren Nutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Zusammenfassend ist der Zusatznutzen für erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die bisher keine erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist, der Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, ohne Ringsideroblasten, die auf eine erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist, legt der pU in Modul 4 E keine Daten vor. Auch für diese Patientinnen und Patienten ist der Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Tabelle 19: Luspatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS^{b, c}, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko^d,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ die bisher keine erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist^e ▪ ohne Ringsideroblasten, die auf eine erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist^e 	<p>patientenindividuelle Therapie^{f, g} unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ erythropoesestimulierenden Faktoren (Erythropoetin alfa/ Erythropoetin zeta; nur bei Patientinnen und Patienten mit einem Erythropoetin-Serumspiegel von < 200 U/l^h) ▪ einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie ▪ Lenalidomid (nur für Patientinnen und Patienten mit einer isolierten Deletion 5q, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind) <p>unter Berücksichtigung des Erythropoetin-Serumspiegels, der Zytogenetik und der Vortherapie</p>	<p>Patientinnen und Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ die bisher keine erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist^e: Zusatznutzen nicht belegtⁱ ▪ ohne Ringsideroblasten, die auf eine erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist^e: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA werden Patientinnen und Patienten mit hypozellulärem MDS nicht berücksichtigt. c. Gemäß G-BA sind Patientinnen und Patienten mit einem MDS mit einer del(5q)-Mutation vom Anwendungsgebiet umfasst. d. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (bis zu 3,5 Punkte) nach IPSS-R umfasst sind. e. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig sind und eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie für sie nicht infrage kommt. f. Eine Anpassung der Studienmedikation / Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin und des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. g. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. h. Gemäß G-BA werden erythropoesestimulierende Faktoren entsprechend der Zulassung nur für Patientinnen und Patienten mit einem Serum-Epoetin-Wert von < 200 U/l im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. i. In die Studie COMMANDS wurden keine Patientinnen und Patienten mit MDS del(5q), nicht klassifizierbaren MDS (MDS-U) sowie sekundären MDS eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit MDS del(5q), nicht klassifizierbaren MDS (MDS-U) sowie sekundären MDS übertragen werden können. Zudem bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation der Studie COMMANDS mit einem sEPO-Spiegel < 200 U/l auf Patientinnen und Patienten mit einem sEPO-Spiegel ≥ 200 U/l im vorliegenden Anwendungsgebiet übertragen werden können.</p> <p>del(5q): Deletion des q-Arms von Chromosom 5; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System; MDS: myelodysplastische Syndrome; MDS-U: MDS, nicht klassifizierbar</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der in seinem Dossier (Modul 4 D) abweichend die gesamte Studienpopulation der Studie COMMANDS heranzieht. Für Patientinnen und Patienten mit Ringsideroblasten, die keine vorausgegangene erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist, leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Für Patientinnen und Patienten ohne Ringsideroblasten, die keine vorausgegangene erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist, ist laut Einschätzung der pU der Zusatznutzen nicht belegt.

Für Patientinnen und Patienten ohne Ringsideroblasten, die auf eine erythropoesestimulierende faktorenbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist, entspricht die oben beschriebene Einschätzung zum Zusatznutzen der des pU, der in Modul 4 E keine Daten vorgelegt hat.

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

I 6 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Luspatercept (myelodysplastische Syndrome); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 23.08.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-44_luspatercept_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Bristol-Myers Squibb. Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 24.05.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome, MDS) [online]. 2024 [Zugriff: 18.03.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds/@@guideline/html/index.html>.
5. Fenaux P, Haase D, Santini V et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021; 32(2): 142-156. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.002>.
6. Janssen. ERYPO [online]. 2021 [Zugriff: 27.05.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Pfizer. Retakrit; Injektionslösung in Fertigspritze [online]. 2023 [Zugriff: 24.06.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. Br J Haematol 1997; 99(2): 344-351. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.4013211.x>.
9. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3, Open-Label, Randomized Study To Compare The Efficacy And Safety 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; study ACE-536-MDS-002; Interim Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
10. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3, Open-Label, Randomized Study To Compare The Efficacy And Safety 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; study ACE-536-MDS-002; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.

11. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3, Open-Label, Randomized Study To Compare The Efficacy And Safety 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; study ACE-536-MDS-002; Patient-Reported Outcome/Health-Related Quality of Life and Health Resource Utilization; Report [unveröffentlicht]. 2024.

12. Celgene. A Study to Compare the Efficacy and Safety 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) Participants Who Require Red Blood Cell Transfusions and Are ESA Naïve (COMMANDS) [online]. 2023 [Zugriff: 31.05.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03682536>.

13. Celgene. A Phase 3, Open -label, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety 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. [online]. [Zugriff: 31.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003190-34.

14. Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2023; 402(10399): 373-385. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00874-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00874-7).

15. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20): 2391-2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.

16. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120(12): 2454-2465. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489>.

17. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006; 108(2): 419-425. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-10-4149>.

18. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten; Gesamtnovelle 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 24.06.2024]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf.

19. Killick SB, Ingram W, Culligan D et al. British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2021; 194(2): 267-281. <https://doi.org/10.1111/bjh.17612>.
20. European Medicines Agency. Luspatercept; Assessment Report [online]. 2024 [Zugriff: 13.05.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/reblozyl-h-c-4444-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
21. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Myelodysplastic Syndromes; Version 1.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 14.02.2024]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1446>.
22. Germing U. Registerabfrage "Patientenzahlen und -Charakteristika in der Niedrigrisiko-MDS" Abschlussbericht [unveröffentlicht]. 2024.
23. Platzbecker U, Hofbauer LC, Ehninger G, Hölig K. The clinical, quality of life, and economic consequences of chronic anemia and transfusion support in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2012; 36(5): 525-536. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2012.01.006>.
24. Paul Ehrlich Institut. Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2020 Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG [online]. 2021 [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2020.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
25. Stauder R, Lambert J, Desruol-Allardin S et al. Patient-reported outcome measures in studies of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: Literature review and landscape analysis. *Eur J Haematol* 2020; 104(5): 476-487. <https://doi.org/10.1111/ejh.13389>.
26. Yellen SB, Cella DF, Webster K et al. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13(2): 63-74. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(96\)00274-6](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(96)00274-6).
27. Cella D, Eton DT, Lai JS et al. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24(6): 547-561. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(02\)00529-8](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(02)00529-8).
28. Trudeau JJ, He J, Rose E et al. Content validity of patient-reported outcomes for use in lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Patient Rep Outcomes* 2020; 4(1): 69. <https://doi.org/10.1186/s41687-020-00235-4>.
29. Ryblom H, Hast R, Hellström-Lindberg E et al. Self-perception of symptoms of anemia and fatigue before and after blood transfusions in patients with myelodysplastic syndromes. *Eur J Oncol Nurs* 2015; 19(2): 99-106. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2014.10.011>.

30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL:

https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

31. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Version 4.03 [online]. 2010 [Zugriff: 24.06.2024]. URL:

https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.

32. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

[https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
luspatercept OR RAP-536 OR ACE-536 [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
luspatercept* OR RAP-536 OR (RAP 536) OR RAP536 OR ACE-536 OR (ACE 536) OR ACE536

I Anhang B Folgetherapien (gesamte Studienpopulation)

Tabelle 20: Angaben zu Folgetherapien in der gesamten Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa (Studie COMMANDS) (mehrseitige Tabelle)

Studie (Datenschnitt) Wirkstoffklasse ^a Wirkstoff ^a	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (% ^b)	
	Luspatercept N = 182	Epoetin alfa N = 179
COMMANDS (Datenschnitt 31.03.2023)		
Gesamt	40 (22,0)	54 (30,2)
alle übrigen therapeutischen Mittel	1 (2,5)	1 (1,9)
Cedazuridin	1 (2,5)	0 (0)
Deferasirox	0 (0)	1 (1,9)
Anabolika zur systemischen Anwendung	3 (7,5)	1 (1,9)
Danazol	2 (5,0)	1 (1,9)
Metenolon acetat	1 (2,5)	0 (0)
Antianämika	30 (75,0)	38 (70,4)
Epoetin alfa	10 (25,0)	10 (18,5)
Darbepoetin alfa	9 (22,5)	6 (11,1)
Erythropoietin	7 (17,5)	4 (7,4)
Luspatercept	6 (15,0)	20 (37,0)
Epoetin beta	1 (2,5)	0 (0)
Epoetin zeta	1 (2,5)	0 (0)
Erythropoietin, human	0 (0)	1 (1,9)
Antihämorrhagika	1 (2,5)	1 (1,9)
Menatetrenon	1 (2,5)	0 (0)
Fostamatinib	0 (0)	1 (1,9)
Antineoplastische Mittel	11 (27,5)	18 (33,3)
Azacitidin	7 (17,5)	13 (24,1)
Venetoclax	3 (7,5)	3 (5,6)
Cedazuridin und Decitabin	1 (2,5)	1 (1,9)
Decitabin	1 (2,5)	2 (3,7)
Gilteritinib	1 (2,5)	0 (0)
Hydroxycarbamid	1 (2,5)	2 (3,7)
Rituximab	1 (2,5)	0 (0)
Sabatolimab	1 (2,5)	0 (0)
Cytarabin und Daunorubicin	0 (0)	1 (1,9)
Imetelstat	0 (0)	1 (1,9)
antineoplastische Prüfpräparate	0 (0)	2 (3,7)
andere antineoplastische Mittel	0 (0)	1 (1,9)

Tabelle 20: Angaben zu Folgetherapien in der gesamten Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa (Studie COMMANDS) (mehrseitige Tabelle)

Studie (Datenschnitt) Wirkstoffklasse ^a Wirkstoff ^a	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (% ^b)	
	Luspatercept N = 182	Epoetin alfa N = 179
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	1 (2,5)	1 (1,9)
Prednisolon	1 (2,5)	0 (0)
Prednison	0 (0)	1 (1,9)
ImmunsERA und Immunglobuline	0 (0)	1 (1,9)
Immunglobuline, normal human	0 (0)	1 (1,9)
Immunstimulanzien	1 (2,5)	2 (3,7)
Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor	1 (2,5)	2 (3,7)
Immunsuppressiva	0 (0)	3 (5,6)
Canakinumab	0 (0)	1 (1,9)
Lenalidomid	0 (0)	2 (3,7)
Prüfpräparate	1 (2,5)	5 (9,3)
antineoplastische Prüfpräparate	1 (2,5)	1 (1,9)
Prüfpräparate	0 (0)	4 (7,4)
a. Zuordnung gemäß WHO Drug Dictionary, Version September 2022		
b. auf Ebene der Wirkstoffklassen / Wirkstoffe jeweils eigene Berechnung bezogen auf alle Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO: World Health Organization		

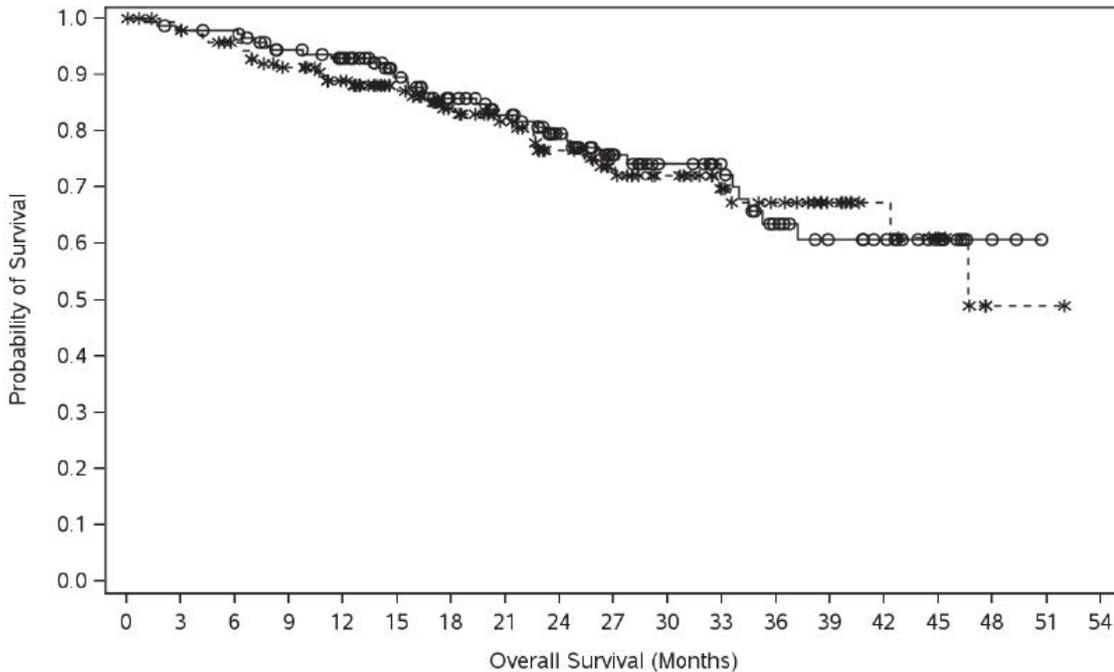
I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Figure 20.2:

Kaplan Meier Plot of Overall Survival - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff - ITT Population



Number of Subjects at Risk

Luspatercept

145 141 140 129 122 101 89 80 66 51 42 35 26 20 17 10 3 0 0

Epoetin Alfa

144 138 130 119 108 90 76 67 54 45 38 29 24 17 11 7 1 1 0

—○— Luspatercept (events: 34/145), median and 95% CI: N.A. (37.22, N.A.)

--*-- Epoetin Alfa (events: 33/144), median and 95% CI: 46.65 (42.35, N.A.)

Luspatercept vs. Epoetin Alfa - hazard ratio and 95% CI: 0.971 (0.595, 1.585); pvalue: 0.9065

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben in der Studie COMMANDS, (Datenschnitt: 22.09.2023), relevante Teilpopulation mit einem sEPO-Spiegel < 200 U/l

I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

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

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa

Studie (Auswertungszeitraum; Datenschnitt) SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Luspatercept N = 145	Epoetin alfa N = 143
COMMANDS (Woche 1–24^c; Datenschnitt 31.03.2023)		
Gesamtrate UEs^d	131 (90,3)	117 (81,8)
General disorders and administration site conditions	48 (33,1)	44 (30,8)
Fatigue	18 (12,4)	11 (7,7)
Asthenia	15 (10,3)	13 (9,1)
Infections and infestations	36 (24,8)	46 (32,2)
Pneumonia	2 (1,4)	10 (7,0)
Upper respiratory tract infection	3 (2,1)	10 (7,0)
Gastrointestinal disorders	40 (27,6)	41 (28,7)
Diarrhoea	17 (11,7)	12 (8,4)
Nausea	12 (8,3)	10 (7,0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	38 (26,2)	38 (26,6)
Arthralgia	6 (4,1)	10 (7,0)
Metabolism and nutrition disorders	31 (21,4)	34 (23,8)
Nervous system disorders	34 (23,4)	23 (16,1)
Headache	12 (8,3)	6 (4,2)
Dizziness	11 (7,6)	9 (6,3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	29 (20,0)	19 (13,3)
Dyspnoea	14 (9,7)	4 (2,8)
Vascular disorders	24 (16,6)	25 (17,5)
Hypertension	15 (10,3)	11 (7,7)
Eye disorders	23 (15,9)	3 (2,1)
Blood and lymphatic system disorders	20 (13,8)	22 (15,4)
Anaemia	8 (5,5)	11 (7,7)
Injury, poisoning and procedural complications	17 (11,7)	22 (15,4)
Investigations	22 (15,2)	15 (10,5)
Cardiac disorders	13 (9,0)	16 (11,2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	16 (11,0)	11 (7,7)
Psychiatric disorders	12 (8,3)	8 (5,6)
Renal and urinary disorders	12 (8,3)	8 (5,6)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 D übernommen c. ab dem Tag der 1. Dosis der Studienmedikation bis einschließlich Tag 168 d. enthält Ereignisse der Grunderkrankung</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 22: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa

Studie (Auswertungszeitraum; Datenschnitt)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Luspatercept N = 145	Epoetin alfa N = 143
SOC^b		
PT^b		
COMMANDS (Woche 1–24^c; Datenschnitt 31.03.2023)		
Gesamtrate SUEs^d	29 (20,0)	33 (23,1)
Infections and infestations	11 (7,6)	15 (10,5)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 D übernommen
c. ab dem Tag der 1. Dosis der Studienmedikation bis einschließlich Tag 168
d. enthält Ereignisse der Grunderkrankung

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

Tabelle 23: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa

Studie (Auswertungszeitraum; Datenschnitt)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Luspatercept N = 145	Epoetin alfa N = 143
SOC^b		
PT^b		
COMMANDS (Woche 1–24^c; Datenschnitt 31.03.2023)		
Gesamtrate schwere UEs^{d, e} (CTCAE-Grad ≥ 3)	56 (38,6)	51 (35,7)
Infections and infestations	12 (8,3)	14 (9,8)
Pneumonia	2 (1,4)	8 (5,6)
Vascular disorders	14 (9,7)	9 (6,3)
Hypertension	11 (7,6)	6 (4,2)
Blood and lymphatic system disorders	12 (8,3)	13 (9,1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	8 (5,5)	2 (1,4)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 D übernommen
c. ab dem Tag der 1. Dosis der Studienmedikation bis einschließlich Tag 168
d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 . Die Einteilung des Schweregrads von UEs, für die keine CTCAE-Kriterien definiert sind, erfolgte durch die Prüferin / den Prüfer mittels einer 5-Punkte-Skala (Grad 1: mild; Grad 2: moderat; Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich; Grad 5: tödlich [zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1, Nebenwirkungen]).
e. enthält Ereignisse der Grunderkrankung

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

Tabelle 24: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Luspatercept vs. Epoetin alfa

Studie (Auswertungszeitraum; Datenschnitt) SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Luspatercept N = 145	Epoetin alfa N = 143
COMMANDS (Woche 1–24^b; Datenschnitt 31.03.2023)		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^c	5 (3,4)	5 (3,5)
Infections and infestations	1 (0,7)	2 (1,4)
Cellulitis	1 (0,7)	0 (0)
Sepsis	0 (0)	1 (0,7)
Septic shock	0 (0)	1 (0,7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (1,4)	0 (0)
Myelodysplastic syndrome	1 (0,7)	0 (0)
Transformation to acute myeloid leukaemia	1 (0,7)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	1 (0,7)	0 (0)
Small intestinal obstruction	1 (0,7)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0)	1 (0,7)
Spinal fracture	0 (0)	1 (0,7)
Renal and urinary disorders	1 (0,7)	1 (0,7)
Acute kidney injury	0 (0)	1 (0,7)
Hypertensive nephropathy	1 (0,7)	0 (0)
Reproductive system and breast disorders	0 (0)	1 (0,7)
Intermenstrual bleeding	0 (0)	1 (0,7)
Vascular disorders	0 (0)	1 (0,7)
Labile hypertension	0 (0)	1 (0,7)
a. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 D übernommen		
b. ab dem Tag der 1. Dosis der Studienmedikation bis einschließlich Tag 168		
c. enthält Ereignisse der Grunderkrankung		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang E Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (Gesamthospitalisierung)

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

Studie	Luspatercept		Epoetin alfa		Luspatercept vs. Epoetin alfa RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Endpunktkategorie (Auswertungszeitraum; Datenschnitt) Endpunkt					
COMMANDS					
Morbidität (Woche 1–24^b; Datenschnitt 31.03.2023)					
Gesamthospitalisierung	145	27 (18,6)	144	25 (17,4)	1,07 [0,66; 1,76]; 0,847
a. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [32]).					
b. ab dem Tag der 1. Dosis der Studienmedikation bis einschließlich Tag 168					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die nachfolgend aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Luspatercept gelten sowohl für das AWG D als auch für das AWG E. Unterschiede hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung zwischen den AWGs bestehen nicht.

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

Dosierung

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

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

Dosissteigerung bei unzureichendem Ansprechen bei MDS: Wenn Patient:innen nach mindestens 2 aufeinanderfolgenden Dosen von 1,0 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, oder keine Hb-Konzentration von ≥ 10 g/dl erreichen und der Hb-Anstieg < 1 g/dl beträgt, ist die Dosis auf 1,33 mg/kg zu erhöhen. Wenn Patient:innen nach mindestens 2 aufeinanderfolgenden Dosen von 1,33 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, oder keine Hb-Konzentration von ≥ 10 g/dl erreichen und der Hb-Anstieg < 1 g/dl beträgt, ist die Dosis auf 1,75 mg/kg zu erhöhen. Die Dosis sollte nicht häufiger als alle 6 Wochen (2 Anwendungen) erhöht werden und sollte die maximale Dosis von 1,75 mg/kg einmal alle 3 Wochen nicht übersteigen. Die Dosis sollte nicht unmittelbar nach einer Dosisverzögerung erhöht werden.

Bei Patient:innen mit einem Vordosis-Hb-Spiegel von > 9 g/dl, die noch keine Transfusionsunabhängigkeit erreicht haben, ist nach Ermessen des Arztes/der Ärztin eventuell eine Dosis-erhöhung erforderlich. Das Risiko eines Hb-Anstiegs über den Zielschwellenwert bei gleichzeitiger Transfusion kann nicht ausgeschlossen werden. Wenn ein Patient/eine Patientin kein Ansprechen (z. B. Transfusionsunabhängigkeit) mehr zeigt, ist die Dosis um eine Dosisstufe zu erhöhen (siehe Tabelle 1-13).

Erhöhung auf die nächste Dosisstufe

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

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

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

Dosisreduktion und Dosisverzögerung

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

Ist der Hb-Wert ohne Transfusion für mindestens 3 Wochen ≥ 12 g/dl, sollte mit der nächsten Dosis gewartet werden, bis der Hb-Wert $\leq 11,0$ g/dl ist. Kommt es gleichzeitig zu einem schnellen Anstieg des Hb-Werts im Vergleich zum Vordosis-Hb-Wert (> 2 g/dl innerhalb von 3 Wochen ohne Transfusion), ist nach der Dosisverzögerung eine Dosisreduktion um eine Stufe zu erwägen. Die Dosis darf nicht unter 0,8 mg/kg gesenkt werden. Die reduzierten Dosen während der Behandlung mit Luspatercept sind in der nachfolgenden Tabelle 1-14 aufgeführt.

Tabelle 1-14: Dosisreduktion für Luspatercept bei MDS

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

Dosisänderung aufgrund von Nebenwirkungen

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

Tabelle 1-15: Anweisungen für Dosisänderungen

Behandlungsbedingte Nebenwirkungen*	Anweisungen für diese Dosis
Nebenwirkungen Grad 2 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation), einschließlich Hypertonie Grad 2 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung unterbrechen • Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis nach Besserung der Nebenwirkung oder Rückbildung zum Ausgangsniveau
Hypertonie Grad ≥ 3 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung unterbrechen • Wiederaufnahme der Behandlung mit einer reduzierten Dosis gemäß der Anleitung zur Dosisreduktion, sobald der Blutdruck eingestellt ist
Andere persistierende Nebenwirkungen Grad ≥ 3 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung unterbrechen • Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis oder einer reduzierten Dosis gemäß der Anleitung zur Dosisreduktion nach Besserung der Nebenwirkung oder Rückbildung zum Ausgangsniveau
Herde extramedullärer Hämatopoese (EMH), die schwerwiegende Komplikationen verursachen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung abbrechen
* Grad 1: leicht; Grad 2: mittelschwer; Grad 3: schwer und Grad 4: lebensbedrohlich.	

Versäumte Dosen

Falls eine geplante Anwendung der Behandlung versäumt oder verzögert wurde, erhalten Patient:innen so bald wie möglich Reblozyl® und die Dosisgabe wird wie verordnet fortgesetzt mit mindestens 3 Wochen Abstand zwischen den Dosen.

Patient:innen mit Verlust des Ansprechens

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

Behandlungsabbruch

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

Gegenanzeigen

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.*
- *Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation)*
- *Patient:innen, die eine Behandlung zur Kontrolle des Wachstums von Herden extramedullärer Hämatopoese benötigen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).*

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Thromboembolische Ereignisse

Bei Patient:innen mit Beta-Thalassämie wurden thromboembolische Ereignisse (TEE) bei 3,6 % (8/223) der mit Luspatercept behandelten transfusionsabhängigen Patient:innen in der doppelblinden Phase der pivotalen Studie und bei 0,7 % (1/134) der nicht-transfusionsabhängigen Patient:innen in der offenen Phase der pivotalen Studie berichtet. Berichtete TEE umfassten tiefe Venenthrombose (TVT), Pfortaderthrombose, Lungenembolien, ischämischen Schlaganfall und oberflächliche Thrombophlebitis (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Alle Patient:innen mit TEE waren splenektomiert und wiesen mindestens einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung von TEE auf (z. B. Vorgeschichte von Thrombozytose oder gleichzeitige Anwendung einer Hormonersatztherapie). Das Auftreten von TEE korrelierte nicht mit erhöhten Hb-Spiegeln. Der mögliche Nutzen der Behandlung mit Luspatercept sollte gegen das potenzielle Risiko von TEE bei Beta-Thalassämie-Patient:innen mit Splenektomie und mit anderen Risikofaktoren für die Entwicklung von TEE abgewogen werden. Eine Thromboseprophylaxe gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien sollte bei Patienten mit Beta-Thalassämie mit höherem Risiko in Betracht gezogen werden.

Bei MDS-Patient:innen wurden TEE bei 3,9 % (13/335) der mit Luspatercept behandelten Patient:innen berichtet. Zu den gemeldeten TEE zählten zerebrale Ischämie und Schlaganfall bei 1,2 % (4/335) der Patient:innen. Alle TEE traten bei Patient:innen mit signifikanten Risikofaktoren (Vorhofflimmern, Schlaganfall oder Herzinsuffizienz und periphere Gefäßerkrankung) auf und standen nicht in Zusammenhang mit einer Erhöhung des Hb-Spiegels, der Thrombozytenwerte oder mit Hypertonie.

Erhöhter Blutdruck

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

Bei Patient:innen mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, die mit Luspatercept behandelt wurden, wurde in den ersten 12 Monaten der Behandlung eine erhöhte Inzidenz von Hypertonie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Behandlung darf nur begonnen werden, wenn der Blutdruck adäquat eingestellt ist. Der Blutdruck sollte vor jeder Luspatercept-Anwendung überwacht werden. Eine Anpassung oder Verzögerung der Luspatercept-Dosis kann erforderlich sein und die Patient:innen sollten gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien für Hypertonie behandelt werden (siehe Tabelle 6 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Der potenzielle Nutzen einer Behandlung mit Reblozyl® muss bei anhaltender Hypertonie oder bei Verschlimmerung einer bereits bestehenden Hypertonie neu bewertet werden.

Natriumgehalt

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

Weitere ausführliche Informationen sind Modul 3 D bzw. Modul 3 E sowie der aktuellen Fachinformation für Luspatercept (Reblozyl®) zu entnehmen.

Gemäß Risikomanagementplan wurden zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung durchgeführt. Hierbei erhalten alle medizinischen Fachpersonen, die beabsichtigen Reblozyl® zu verschreiben, ein Informationspaket für medizinische Fachpersonen, das Folgendes enthält:

- Informationen dazu, woher die aktuelle Fachinformation zu beziehen ist*
- Checkliste für medizinische Fachpersonen*
- Patientenkarte (nur für Frauen im gebärfähigen Alter).*

Die behördlich genehmigten Schulungsmaterialien sowie die Fach- und Gebrauchsinformation stehen auf einer von BMS erstellten Internetseite (<https://www.bms.com/de/our-medicines.html>) zum Herunterladen oder zur Bestellung zur Verfügung.“

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D und E, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.7
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.13
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.16
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.16
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.16
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D und E, Abschnitt 3.3)	II.17
II 2.1 Behandlungsdauer	II.18
II 2.2 Verbrauch.....	II.19
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.19
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.19
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.20
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.22
II 2.7 Versorgungsanteile	II.25
II 3 Literatur.....	II.26

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.16
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.22

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation II.8

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
del(5q)	Deletion des q-Arms von Chromosom 5
EK	Erythrozytenkonzentrat
ESA	erythropoesestimulierende Faktoren
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
I.E.	Internationale Einheit
IPSS-R	Revised International Prognostic Scoring System
MDS del(5q)	MDS Deletion am q-Arm von Chromosom 5
MDS-U	unklassifizierbare MDS
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RS	Ringsideroblasten
SF3B1	Splicing Factor 3B Subunit 1
U	Units (Einheiten)
WHO	Weltgesundheitsorganisation

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Luspatercept angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko [1].

Das Anwendungsgebiet von Luspatercept zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten (RS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine erythropoetinbasierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist, wurde bereits in den Jahren 2020 (Erstbewertung) und 2023 bewertet und wird daher in der vorliegenden Dossierbewertung nicht betrachtet [2,3].

Das vorliegende neu zugelassene Anwendungsgebiet umfasst somit ausschließlich:

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS (mit bzw. ohne RS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die keine vorausgegangene erythropoesestimulierende-Faktoren(ESA)-basierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist (Modul 3 D), sowie
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne RS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist (Modul 3 E).

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

Dabei operationalisiert der pU die Zielpopulation u. a. als Patientinnen und Patienten mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß dem überarbeiteten internationalen prognostischen Punktesystem (IPSS-R) für MDS [4] und fasst diese Gruppe insgesamt als Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS zusammen.

Darüber hinaus zieht der pU die aktuelle Klassifikation der MDS der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit RS heran. Gemäß dieser Klassifikation muss der Anteil der RS an erythroiden Zellen mindestens 15 % bzw. mindestens 5 % bei gleichzeitigem Vorliegen einer Splicing-Factor-3B-Subunit-1(SF3B1)-Mutation betragen [5].

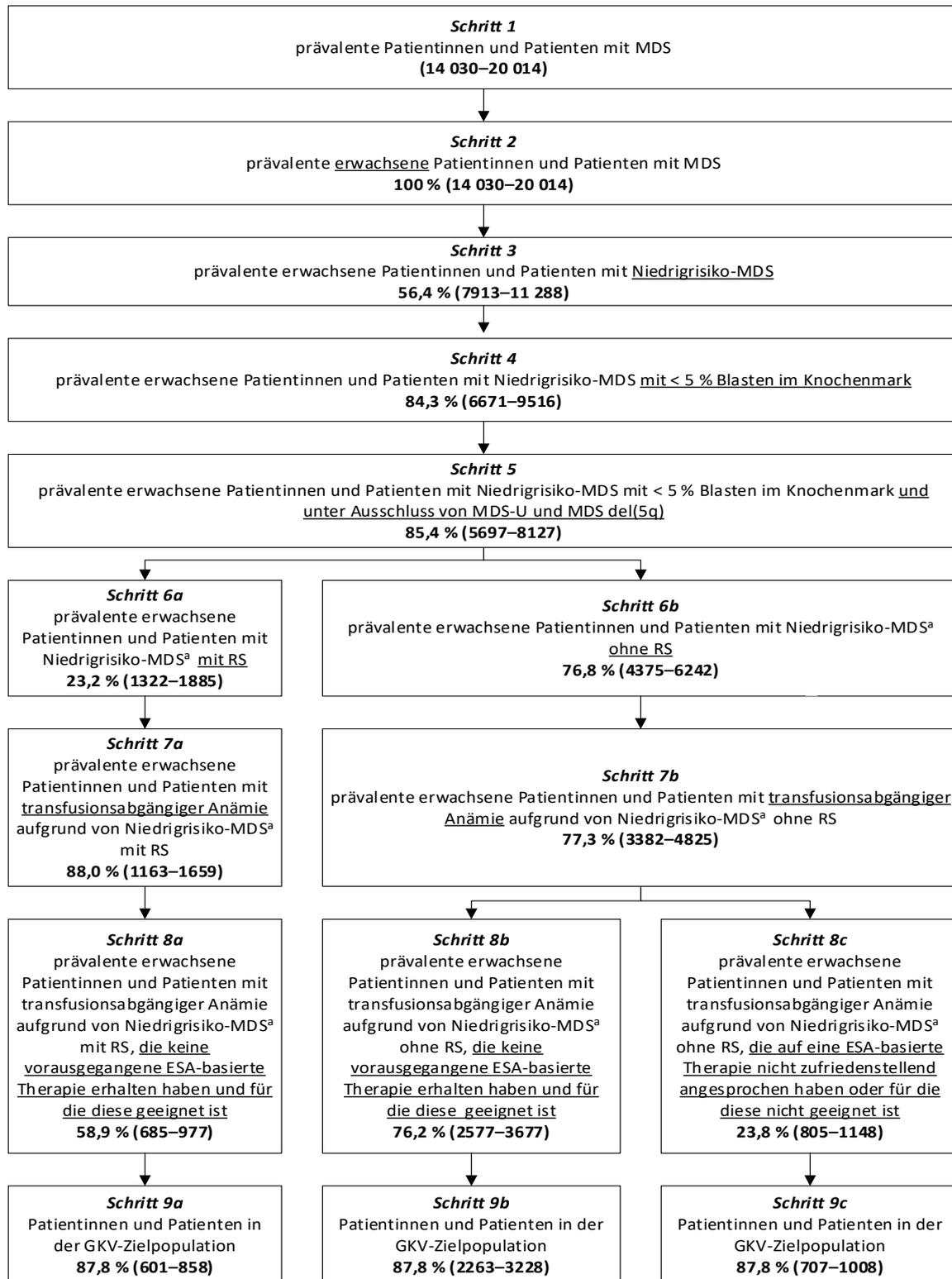
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt eine hohe Krankheitslast, z. B. Anämie-assoziierte Morbidität, und eine verringerte Lebensqualität durch häufige und zeitlich aufwendige Behandlungen mit Erythrozytenkonzentrat(EK)-Transfusionen in der Niedrigrisiko-MDS. Es bestehe ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf an einem Arzneimittel, das zu einer besseren Kontrolle der Erkrankung, insbesondere der Anämie, führt und Folgekomplikationen frühzeitig vorbeugt sowie die Lebensqualität verbessert.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Modul 3 D und 3 E über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



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

a: In den Analyseschritten 6, 7 und 8 wird der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit < 5 % Blasten im Knochenmark und der Ausschluss von MDS-U und MDS del(5q) unter dem Begriff Niedrigrisiko-MDS zusammengefasst. Del(5q): Deletion des q-Arms von Chromosom 5; ESA: erythropoestimulierende Faktoren; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MDS: Myelodysplastische Syndrome; MDS-U: unklassifizierbare MDS; RS: Ringsideroblasten

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: prävalente Patientinnen und Patienten mit MDS

Der pU bezieht sich auf das Vorgehen in vorherigen Verfahren zu Luspatercept [2,3]. Dort wurde als Ausgangsbasis eine Spanne für die Anzahl prävalenter Patientinnen und Patienten mit MDS über 2 Wege bestimmt:

Für die Untergrenze entnimmt der pU dem Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) zum Krebsgeschehen in Deutschland zunächst die vom RKI geschätzte Inzidenz der MDS (codiert als D46.- gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) für das Jahr 2013 in Höhe von 4090 Patientinnen und Patienten [6]. Zusätzlich berechnet der pU anhand einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten am RKI [7] die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate der Inzidenz von myeloischen Leukämien (ICD-10-Code C92.-) bei Erwachsenen in den Jahren 2015 bis 2019 in Höhe von 0,57 %. Diese Rate überträgt er zur Abschätzung der Entwicklung der Neuerkrankungen mit MDS auf die Inzidenz, da seiner Angabe nach keine entsprechenden Daten für die MDS vorliegen. Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Risikoverteilung nach IPSS-R gemäß einer Auswertung des deutschen MDS-Registers [8] und den jährlichen Überlebensraten per Risikostratum, die laut pU aus der Validierungsstudie des IPSS-R von Greenberg et al. [4] stammen, schätzt er die 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland auf 14 030 Patientinnen und Patienten mit MDS für das Jahr 2018.

Für die Obergrenze verweist der pU auf eine beauftragte Versorgungsstrukturdatenanalyse [9]. Dabei wurden zuerst onkologische Zentren identifiziert, die für die Versorgung der MDS relevant sind (n = 771), und anschließend eine Datenerhebung zur Anzahl der im Jahr 2018 behandelten Patientinnen und Patienten mit MDS durchgeführt. In der Analyse konnte für eine Stichprobe von 56 versorgungsrelevanten Zentren eine Anzahl von 2331 Patientinnen und Patienten mit MDS für das Jahr 2018 bestimmt werden. Der pU gibt hochgerechnet eine Anzahl von 20 014 Patientinnen und Patienten mit MDS in Deutschland im Jahr 2018 an.

Schritt 2: prävalente erwachsene Patientinnen und Patienten mit MDS

Der pU geht davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten mit MDS mindestens 18 Jahre alt sind. Er begründet es u. a. auf Grundlage einer älteren Publikation zum deutschen MDS-Register aus dem Jahr 2011 damit, dass MDS eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters ist und im Median im Alter von 71 bis 78 Jahren auftritt [10]. Folglich geht er von nur sehr wenigen jüngeren Patientinnen und Patienten aus, welche er nicht berücksichtigt.

Im deutschen MDS-Register befinden sich aktuell ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten. In das Register werden alle Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die in einem der beteiligten Zentren mit einer myeloischen Neoplasie (darunter MDS) diagnostiziert werden und sich für die Erfassung im Register einverstanden erklärt haben. Die herangezogene Analyse des deutschen MDS-Registers umfasst 8857 Patientinnen und

Patienten aus verschiedenen überregionalen Zentren, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung (30.11.2023) eine MDS-Diagnose gemäß den Kriterien der WHO mittels zytomorphologischer Untersuchungen von Blut- und Knochenmarksausstrichen sowie einem Differentialblutbild und peripheren Zellzahlen aufweisen [11]. Diese bilden die Datenbasis für die weiteren Auswertungen des deutschen MDS-Registers, die für weitere Schritte nachfolgend herangezogen werden.

Dementsprechend setzt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 (14 030 bis 20 014) ebenfalls als Ergebnis für Schritt 2 an.

Schritt 3: prävalente erwachsene Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS

Für den Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS gemäß IPSS-R (siehe Operationalisierung in Abschnitt II 1.1) setzt der pU einen Anteilswert von 56,4 % an basierend auf der oben genannten Auswertung des deutschen MDS-Registers [11].

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2 schätzt der pU eine Anzahl von 7913 bis 11 288 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS.

Schritt 4: prävalente erwachsene Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit < 5 % Blasten im Knochenmark

Der pU schließt Patientinnen und Patienten aus, die ≥ 5 % Blasten im Knochenmark haben, da diese Population ein höheres Risiko für eine Progression in eine akute myeloische Leukämie aufweisen.

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit < 5 % Blasten im Knochenmark setzt der pU einen Anteilswert von 84,3 % an basierend auf der Auswertung des deutschen MDS-Registers von prävalenten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS [11].

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 schätzt der pU eine Anzahl von 6671 bis 9516 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit < 5 % Blasten im Knochenmark.

Schritt 5: prävalente erwachsene Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit < 5 % Blasten im Knochenmark unter Ausschluss von MDS-U und MDS del(5q)

Der pU schließt außerdem Patientinnen und Patienten mit unklassifizierbarer MDS (MDS-U) und MDS Deletion des q-Arms von Chromosom 5 (del(5q)) aus, da sie laut der WHO-Klassifikation 2016 und 2022 separate Krankheitsentitäten der MDS darstellten [5,12] und somit vom vorliegenden Anwendungsgebiet von Luspatercept abzugrenzen seien.

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten ohne MDS-U und MDS del(5q) setzt der pU einen Anteilswert von 85,4 % an basierend auf der Auswertung des deutschen MDS-Registers [11].

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 4 schätzt der pU eine Anzahl von 5697 bis 8127 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit < 5 % Blasten im Knochenmark unter Ausschluss von MDS-U und MDS del(5q).

Schritt 6a und 6b: prävalente erwachsene Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit RS bzw. ohne RS

Gemäß WHO-Klassifikation [5] liegt eine MDS mit RS vor, wenn der Anteil der RS an der Gesamtzahl erythroider Zellen im Knochenmark $\geq 15\%$ bzw. $\geq 5\%$ bei Vorliegen einer SF3B1-Mutation ist [11].

Der pU bestimmt für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit RS an allen erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS einen Anteilswert von 23,2 %. Dieser Anteilswert basiert auf der Auswertung des deutschen MDS-Registers [11]. Im Umkehrschluss setzt der pU einen Anteilswert von 76,8 % an für den Anteil der Patientinnen und Patienten ohne RS [11].

Auf diese Weise schätzt der pU eine Anzahl von 1322 bis 1885 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit RS und 4375 bis 6242 erwachsene Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS ohne RS.

Schritt 7a und 7b: erwachsene prävalente Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit RS bzw. ohne RS

Für die Schätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie verweist der pU erneut auf die Auswertung des deutschen MDS-Registers [11] und gibt einen Anteilswert von 88,0 % für diejenigen mit RS und 77,3 % für diejenigen ohne RS an. Die Transfusionsabhängigkeit wird definiert als ≥ 2 Transfusionen in 8 Wochen (bezogen auf die letzten 8 Wochen der Dokumentation) [11]. Der pU nimmt dabei implizit an, dass EK-Transfusionen bei Patientinnen und Patienten mit MDS nahezu ausschließlich zur Linderung einer symptomatischen Anämie verabreicht werden.

Auf diese Weise schätzt der pU eine Anzahl von 1163 bis 1659 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit RS und 3382 bis 4825 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS.

Schritt 8a und 8b: erwachsene prävalente Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit RS bzw. ohne RS, die keine vorausgegangene ESA-basierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist

Da in der aktuellen Auswertung des deutschen MDS-Registers [11] keine valide Angabe zum Anteil der Patientinnen und Patienten vorliegt, die keine vorausgegangene ESA-basierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist, wird vom pU näherungsweise der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne vorausgegangene ESA-basierte Therapie zur Herleitung der Zielpopulation herangezogen. Eine vorausgegangene ESA-basierte Therapie wurde operationalisiert als ein Therapieversuch über mindestens 1 Monat.

Für die Schätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit RS bzw. ohne RS, die keine vorausgegangene ESA-basierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist, gibt der pU einen Anteilswert von 58,9 % für diejenigen mit RS und 76,2 % für diejenigen ohne RS an.

Auf diese Weise schätzt der pU eine Anzahl von 685 bis 977 bzw. 2577 bis 3677 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit RS bzw. ohne RS, die keine vorausgegangene ESA-basierte Therapie erhalten haben.

Schritt 8c: erwachsene prävalente Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist

Für die Schätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten ohne RS, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist, verweist der pU erneut auf die Auswertung des deutschen MDS-Registers [11] und gibt einen Anteilswert von 23,8 % an. Da im deutschen MDS-Register keine valide Angabe zum Anteil der Patientinnen und Patienten vorliegt, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist, wird näherungsweise der Anteil der Patientinnen und Patienten, die zuvor eine ESA-basierte Therapie erhalten haben, aus dem deutschen MDS-Register zur Herleitung der Zielpopulation herangezogen.

Auf diese Weise schätzt der pU eine Anzahl von 805 bis 1148 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben.

Schritt 9a, 9b und 9c: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [13,14] ermittelt der pU folgende Anzahlen von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation:

- 601 bis 858 erwachsene GKV-Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit RS, die keine vorausgegangene ESA-basierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist; sowie 2263 bis 3228 erwachsene GKV-Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die keine vorausgegangene ESA-basierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist,
- 707 bis 1008 erwachsene GKV-Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben und für die diese nicht geeignet ist.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU kann rechnerisch nachvollzogen werden. Insbesondere auf folgende methodische Aspekte ist jedoch hinzuweisen, da sie insgesamt bei bestehenden Unsicherheiten zu einer Unterschätzung der vom pU geschätzten Anzahlen an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation führen:

Zu Schritt 1: prävalente Patientinnen und Patienten mit MDS

Zum einen werden für die Schätzung der Untergrenze durch das Vorgehen des pU Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt, die vor dem Jahr 2013 an MDS erkrankt sind und im Jahr 2018 noch leben. Zum anderen überträgt der pU die Risikoverteilung gemäß IPSS-R, die er in Schritt 3 auf prävalente Patientinnen und Patienten anwendet, für die Schätzung der Ausgangsbasis auf neu erkrankte Patientinnen und Patienten. Aufgrund der mit einem niedrigen Risiko gemäß IPSS-R verbundenen günstigeren Prognose bezogen auf das Überleben, könnte sich bei einer Bezugnahme auf die Inzidenz ein abweichender Anteil von Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risiko gemäß IPSS-R ergeben als bei einer Bezugnahme auf die Prävalenz. Außerdem lässt sich aus der National Comprehensive Cancer Network(NCCN) entnehmen, dass die Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS eine höhere mediane Überlebenszeit aufweisen können [15].

Des Weiteren weist der pU selbst korrekt darauf hin, dass das Heranziehen der Steigerungsraten der Inzidenz myeloischer Leukämien für die Entwicklung der Anzahl an MDS-Erkrankungen mit Unsicherheit behaftet ist.

Für die Obergrenze ist es in der Versorgungsstrukturdatenanalyse [9] unklar, ob Patientinnen und Patienten mehrfach erfasst wurden, falls sie im Jahr 2018 in verschiedenen versorgungsrelevanten Zentren behandelt wurden.

Zudem erfolgt im Rahmen der Herleitung eine Schätzung der Anzahl der prävalenten Patientinnen und Patienten für das Jahr 2018, jedoch keine Extrapolation auf das aktuelle

Betrachtungsjahr 2024, obwohl der pU selbst davon ausgeht, dass die Prävalenz ansteigt (vgl. II 1.3.4).

Zu Schritt 3: prävalente erwachsene Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS

Es gibt beim herangezogenen deutschen MDS-Register mit der Datenerhebung am 30.11.2023 [11] nur für 4244 von den 8857 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit MDS Angaben zur Risikostratifizierung nach IPSS-R, weshalb die Patientinnen und Patienten ohne Angaben von der Auswertung zu diesem Schritt ausgeschlossen waren. Diese fehlenden Angaben führen an dieser Stelle zu Unsicherheit.

In einem vorherigen Verfahren zu Luspatercept [2] wurden in diesem Schritt 72,0 % bis 82,6 % angegeben (jetzt: 56,4 %). Es bleibt unklar, worauf die deutliche Abweichung des Anteilswertes – abgesehen vom unterschiedlichen Datenstand – zurückzuführen ist.

Zu Schritt 4: prävalente erwachsene Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit < 5 % Blasten im Knochenmark

Der pU schließt Patientinnen und Patienten aus, die $\geq 5\%$ Blasten im Knochenmark haben. Gemäß IPSS-R können allerdings auch Patientinnen und Patienten mit einem Blastenanteil im Knochenmark von $\geq 5\%$ als Patientinnen und Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko eingestuft werden. Diese Population ist daher grundsätzlich vom neuen Anwendungsgebiet laut Fachinformation [1] mit umfasst.

Zu Schritt 5: prävalente erwachsene Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit < 5 % Blasten im Knochenmark unter Ausschluss von MDS-U und MDS del(5q)

Der pU schließt außerdem Patientinnen und Patienten mit MDS-U und MDS del(5q) aus. Da das Anwendungsgebiet in der Fachinformation [1] diese Patientengruppe nicht ausschließt, erübrigt sich dieser Schritt. So benennt beispielsweise der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit MDS del(5q).

Zu Schritt 6a und 6b: prävalente erwachsene Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit RS bzw. ohne RS

Der pU bestimmt für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit RS an allen erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS einen Anteilswert von 23,2 % [11].

In einem vorherigen Verfahren zu Luspatercept [2] wurden hierfür mit Bezug auf einen älteren Datenstand 18,5 % bis 20,5 % angegeben.

Zu Schritt 8a: prävalente erwachsene Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit RS, die keine vorausgegangene ESA-basierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist

Der pU schätzt den Anteil der Patientinnen und Patienten, die keine vorausgegangene ESA-basierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist näherungsweise über den Anteil derjenigen ohne vorausgegangene ESA-basierte Therapie. Auf Grundlage der aktuellen Auswertung des MDS-Registers gibt der pU 58,9 % an, die keine vorausgegangene ESA-basierte Therapie erhalten haben. In einem früheren Verfahren zu Luspatercept [2] wurde hierfür anhand des gleichen deutschen MDS-Registers (mit einem früheren Datenschnitt vom 15.12.2019) ein Anteilswert von 40,2 % angegeben.

Der pU geht im aktuellen Verfahren implizit davon aus, dass für alle Patientinnen und Patienten ohne vorausgegangene ESA-basierte Therapie eine solche Therapie geeignet gewesen wäre. In dem früheren Verfahren zu Luspatercept [2] ging der pU – im Gegensatz hierzu – davon aus, dass für alle Patientinnen und Patienten, die keine vorausgegangene ESA-basierte Therapie erhalten haben, diese **nicht** geeignet gewesen wäre.

Insgesamt ist dieses Vorgehen mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 8b: prävalente erwachsene Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die keine vorausgegangene ESA-basierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist

Der pU schätzt den Anteil der Patientinnen und Patienten, die keine vorausgegangene ESA-basierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist ebenfalls näherungsweise über den Anteil derjenigen ohne vorausgegangene ESA-basierte Therapie. Auf Grundlage der aktuellen Auswertung des MDS-Registers gibt der pU 76,2 % an, die keine vorausgegangene ESA-basierte Therapie erhalten haben.

Der pU geht in diesem Schritt, wie auch im Schritt 8a, implizit davon aus, dass für alle Patientinnen und Patienten ohne vorausgegangene ESA-basierte Therapie eine solche Therapie geeignet gewesen wäre. Diese Annahme ist mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 8c: prävalente erwachsene Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist

Da der Anteilswert des Schrittes 8c (23,8 %) der Kehrwert des Schritts 8b (76,2 %) ist, gilt hier der Kritikpunkt zum Schritt 8b gleichermaßen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht insgesamt von tendenziell steigenden Fallzahlen aus. Unter Zuhilfenahme der bereits beschriebenen durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate der Inzidenz von myeloischen Leukämien (0,57 %) [7] schätzt der pU für das Jahr 2029 als Inzidenz eine Anzahl von 4354 bis 5901 Patientinnen und Patienten mit MDS und eine Prävalenz von 14 935 bis 21 305 Patientinnen und Patienten mit MDS.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Luspatercept	erwachsene Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die keine vorausgegangene ESA-basierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist	2864–4086 ^a	<p>In der Gesamtschau sind die vom pU angegebenen Anzahlen der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt. Maßgebliche Gründe hierfür sind</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ die fehlende Extrapolation der Patientenzahlen auf das aktuelle Jahr sowie ▪ der Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit $\geq 5\%$ Blasten im Knochenmark sowie derjenigen mit MDS-U und MDS del(5q).
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne RS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist	707–1008 ^b	

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU (Summe von Schritt 9a und 9b)

b. Angaben des pU

ESA: erythropoesestimulierende Faktoren; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MDS: myelodysplastische Syndrome; MDS del(5q): MDS Deletion am q-Arm von Chromosom 5; MDS-U: unklassifizierbare MDS; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RS: Ringsideroblasten

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

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

Der pU macht neben Angaben zu den separaten Komponenten auch Angaben zu den Gesamtkosten der Kombinationstherapie bestehend aus erythropoesestimulierenden Faktoren (Erythropoetin alfa) + EK-Transfusionstherapie + Chelattherapie (siehe folgende Absätze).

Da gemäß der Arzneimittel-Richtlinie (Anlage VIIa: Biologika und Biosimilars, Stand 26. April 2024) [16] Arzneimittel mit der Wirkstoffvariante Erythropoetin zeta als im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel zu dem Original-/Referenzarzneimittel mit der Wirkstoffvariante Erythropoetin alfa ausgewiesen werden, macht der pU nur Angaben zu einem der Wirkstoffe (Erythropoetin alfa) und verweist für Erythropoetin zeta darauf. Da beide Wirkstoffvarianten einer Festbetragsgruppe angehören, ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar.

Der G-BA weist darauf hin, dass Erythropoetin alfa und Erythropoetin zeta entsprechend der Zulassung [17,18] nur für Patientinnen und Patienten mit einem Serum-Epoetin-Wert von < 200 U/l im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt sind.

Der pU macht für die Chelattherapie Angaben zum Wirkstoff Deferoxamin. Für Deferasirox gibt der pU korrekt an, dass dieser Wirkstoff laut Fachinformation [19] bei Anämien nur dann zur Behandlung der chronischen transfusionsbedingten Eisenüberladung angezeigt ist, wenn Deferoxamin kontraindiziert oder unangemessen ist. Deferasirox kann somit bei einem Teil der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie mit

Niedrigrisiko-MDS (MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß IPSS-R [4]) unter Beachtung der Zulassung [19] angewendet werden.

Der G-BA weist mit Bezug auf die Zulassungsstudie darauf hin, dass vorausgesetzt wird, dass in beiden Studienarmen bei Bedarf EK-Transfusionen ggf. in Kombination mit einer Chelattherapie sowie weitere Supportivmaßnahmen (u. a. Thrombozytenkonzentrate, Infektionsmanagement) durchgeführt werden. Darüber hinaus geht der pU bei der bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit EK von einer patientenindividuellen Behandlung und somit von patientenindividuell unterschiedlichen Kosten aus. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zur EK-Transfusionstherapie in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

Für Lenalidomid macht der pU keine Angaben. Da das Anwendungsgebiet aber auch transfusionsabhängige Patientinnen und Patienten mit 5q Deletion umfasst, stellt Lenalidomid gemäß den Vorgaben des G-BA ebenfalls einen Bestandteil der patientenindividuellen Therapie dar.

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

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Luspatercept, Erythropoetin alfa und Deferoxamin entsprechen den Fachinformationen [1,18,20].

Der pU geht für Luspatercept, Erythropoetin alfa und Deferoxamin – in Übereinstimmung mit den Fachinformationen [1,18,20] – von einer kontinuierlichen Behandlung aus.

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

Der pU legt für Erythropoetin alfa eine wöchentliche Gabe (subkutane Injektion) [18] und damit eine Anzahl von 52,1 Behandlungstagen pro Jahr zugrunde.

Deferoxamin wird an 5 bis 7 Tagen pro Woche mittels einer Infusionspumpe über einen Zeitraum von 8 bis 12 Stunden oder über einen Zeitraum von 24 Stunden als langsame

subkutane Infusion verabreicht [20]. Der pU ermittelt auf dieser Basis eine Spanne von 260,7 bis 365 Behandlungstagen pro Jahr.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch der Wirkstoffe pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [1,18,20].

Der Verbrauch von Luspatercept, Erythropoetin alfa und Deferoxamin richtet sich nach dem Körpergewicht [1,18,20]. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht für Erwachsene gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 in Höhe von 77,7 kg zugrunde [21].

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

Laut Fachinformation liegt die durchschnittliche Tagesdosis von Erythropoetin alfa in der Regel zwischen 337,5 I.E./kg und 1050 I.E./kg Körpergewicht [18], bei einer maximalen Gesamtdosis von 80 000 I.E./kg Körpergewicht pro wöchentlicher Gabe.

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

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Luspatercept und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2024 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Luspatercept und Erythropoetin alfa keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Es ist zu beachten, dass laut Fachinformationen [1,18] jedoch regelmäßige Routineuntersuchungen wie beispielsweise die Bestimmung des Hämoglobinspiegels (z. B. vor jeder Anwendung von Luspatercept) anfallen.

Für Deferoxamin gibt der pU an, dass zusätzlich notwendige GKV-Leistungen durch die Bereitstellung einer Infusionspumpe anfallen. Beispielhaft benennt der pU die Infusionspumpe FOLFusor SV 4 (Pharmazentralnummer [PZN]: 09717461, Hilfsmittel-Nr. 03.29.07.0074), welche zur 1-maligen Verwendung bestimmt und laut Hersteller ausdrücklich für die Verabreichung von Deferoxamin getestet ist [22]. Eine allgemeingültige Bezifferung der Kosten ist laut pU aufgrund individueller und nicht öffentlicher Verträge zwischen

Leistungserbringern und Kostenträgern nicht möglich. Der pU entnimmt der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.03.2024 jedoch für diese oben genannte Infusionspumpe einen Apothekeneinkaufspreis in Höhe von 1800,00 € für 12 Stück und berechnet zuzüglich der Mehrwertsteuer in Höhe von 19 % Kosten in Höhe von 2142,00 € pro Packung (dies entspricht 178,50 € pro Pumpe). Es fallen allerdings keine Kosten für eine Infusionspumpe zur 1-maligen Verwendung an, wenn Applikationssysteme verwendet werden, die für einen längerfristigen Einsatz bestimmt sind. Gemäß Fachinformation [1] können unter Umständen intravenöse Infusionssysteme zur Implantation verwendet werden. Dazu macht der pU keine Angaben. Insgesamt können daher die Kosten auch niedriger liegen als der Betrag, den der pU pro Infusionspumpe und pro Behandlung veranschlagt.

Für Luspatercept und Deferoxamin veranschlagt der pU Kosten in Höhe von 81 € bzw. 54 € für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe 1-mal je applikationsfertige Einheit. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung für Luspatercept abweichen [23,24].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Luspatercept Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 66 636,08 € bis 131 862,77 €. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die angegebenen Arzneimittelkosten für Luspatercept sind für die vom pU veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [23,24]. Bei längeren behandlungsfreien Intervallen zwischen den Behandlungen können geringere Kosten entstehen (siehe Abschnitt II 2.1). Da in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen wird, dass EK-Transfusionen und Chelattherapie sowie weitere Supportivmaßnahmen, sofern indiziert, auch bei einer Behandlung mit Luspatercept durchgeführt werden, fallen ggf. für Luspatercept weitere Kosten für diese zusätzlichen Therapien an.

Der pU ermittelt für Erythropoetin alfa Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 9965,51 € bis 29 488,86 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.

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

Für die Chelattherapie mit Deferoxamin an 5 bis 7 Tagen pro Woche ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 79 026,25 € bis 136 423,13 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Die vom pU angegebenen Spannen für

Arzneimittelkosten sowie Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die von ihm veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können niedriger liegen als vom pU angegeben. Die Jahrestherapiekosten für die Chelattherapie fallen niedriger aus als vom pU angegeben, wenn Patientinnen und Patienten mit Deferasirox unter Beachtung der Zulassung behandelt werden.

Für die Kombinationstherapie Erythropoetin alfa + EK-Transfusionstherapie + Chelattherapie mit Deferoxamin an 5 bis 7 Tagen pro Woche beziffert der pU die Gesamtkosten entsprechend mit 88 991,76 € bis 165 911,99 € (zzgl. der Kosten für die EK-Transfusionstherapie, die patientenindividuell unterschiedlich sind). Diese Kostenangaben entsprechen korrekt der Summe der Kostenangaben für die einzelnen Therapiekomponenten.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Luspatercept ^b	Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, <ul style="list-style-type: none"> ▪ die bisher keine ESA-basierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist ▪ ohne Ringsideroblasten, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist 	65 226,68– 130 453,37	0	1409,40	66 636,08– 131 862,77	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel. Bei längeren behandlungsfreien Intervallen zwischen den Behandlungen können geringere Kosten entstehen. Ggf. fallen weitere Kosten für EK-Transfusionen, Chelattherapie sowie Supportivmaßnahmen an. Es fallen Kosten für die wiederholte Bestimmung des Hämoglobinspiegels an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Patientenindividuelle Therapie ^c unter Auswahl von						
Erythropoetin alfa ^{d, e}	Erwachsene mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, <ul style="list-style-type: none"> ▪ die bisher keine ESA-basierte Therapie erhalten haben und für die diese geeignet ist ▪ ohne Ringsideroblasten, die auf eine ESA-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder für die diese nicht geeignet ist 	9965,51–29 488,86	0	0	9965,51–29 488,86	Die Angaben des pU sind plausibel.
Lenalidomid ^f		keine Angabe				–
bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie ^g		patienten-individuell	nicht zutreffend	nicht zutreffend	patienten-individuell	Die Kosten für die bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit EK sind patientenindividuell unterschiedlich. Die vom pU angegebenen Spannen für Arzneimittelkosten für Deferoxamin sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die von ihm veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können niedriger liegen als vom pU angegeben. Die Jahrestherapiekosten für die Chelattherapie fallen niedriger aus als vom pU angegeben, wenn Patientinnen und Patienten mit Deferasirox behandelt werden.
bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit EK						
Deferoxamin		18 413,50–51 560,63	46 534,95–65 152,50	14 077,80–19 710,00	79 026,25–136 423,13	
Erythropoetin alfa + EK-Transfusionstherapie + Chelattherapie mit Deferoxamin		28 379,01–81 049,49	46 534,95–65 152,50	14 077,80–19 710,00	88 991,76–165 911,99	Diese Kostenangaben entsprechen korrekt der Summe der Kostenangaben für die einzelnen Therapiekomponenten.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. gegebenenfalls zuzüglich Kosten für EK-Transfusionen ggf. in Kombination mit einer Chelattherapie sowie weitere Supportivmaßnahmen c. unter Berücksichtigung des Erythropoetin-Serumspiegels, der Zytogenetik und der Vortherapie. Gegebenenfalls zuzüglich Kosten für weitere Supportivmaßnahmen d. Erythropoetin zeta wird als im Wesentlichen gleiches Arzneimittel zu dem Original-/Referenzarzneimittel Erythropoetin alfa ausgewiesen. e. nur für Patientinnen und Patienten mit einem Erythropoetin-Serumspiegel von < 200 U/l zugelassen f. nur für Patientinnen und Patienten mit einer isolierten Deletion 5q, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind g. Der pU liefert keine Angaben zum Wirkstoff Deferasirox, der nicht explizit von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgeschlossen ist.</p> <p>EK: Erythrozytenkonzentrat; ESA: erythropoesestimulierende Faktoren; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MDS: Myelodysplastische Syndrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer; U: Einheiten</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass sich die Versorgungsanteile derzeit nicht quantifizieren lassen.

Der pU verweist korrekt auf die Kontraindikationen gemäß Fachinformation von Luspatercept [1] und gibt an, dass keine relevante Einschränkung der Anwendungshäufigkeit aufgrund einer Unverträglichkeit von Luspatercept zu erwarten ist.

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

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

II 3 Literatur

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

1. Bristol-Myers Squibb Pharma. Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. 2020.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Luspatercept (myelodysplastische Syndrome) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g20-16_luspatercept_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Luspatercept (myelodysplastische Syndrome); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 23.08.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-44_luspatercept_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
4. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012; 120(12): 2454-2465. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489>.
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127(20): 2391-2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.
6. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [online]. 2016 [Zugriff: 21.11.2022]. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
7. Zentrum für Krebsregisterdaten. Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, Myeloische Leukämie (C92), Letzte Aktualisierung: 13.09.2022 [online]. 2023 [Zugriff: 31.03.2023]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html.
8. Germing U. Registerabfrage - Analysen über das geplante Anwendungsgebiet (AWG) von Luspatercept bei Myelodysplastischen Syndromen (MDS) aus dem deutschen MDS-Register (ehemals Düsseldorfer MDS-Register) [unveröffentlicht]. 2020.
9. Oncology Information Service. Methodenbeschreibung für die O.I.s Prävalenzschätzung des Myelodysplastischen Syndroms für das Jahr 2018 in Deutschland [unveröffentlicht]. 2020.

10. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes; Data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res* 2011; 35(12): 1591-1596. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2011.06.001>.
11. Germing U. Registerabfrage "Patientenzahlen und -Charakteristika in der Niedrigrisiko-MDS" Abschlussbericht [unveröffentlicht]. 2024.
12. Khoury JD, Solary E, Abla O et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1703-1719. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>.
13. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe [online]. 2023 [Zugriff: 07.03.2024]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.fundstellen?p_uid=gast&p_aid=31946814&p_sprache=D&p_thema_id=2730&p_action=TRT#wrap.
14. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 07.03.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#651186>.
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Myelodysplastic Syndromes; Version 1.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 14.02.2024]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1446>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VIIa zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie Biotechnologisch hergestellte biologische Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel nach § 129 Absatz 1a Satz 3, 5 und 6 SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 06.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-887/AM-RL-VIIa-Biosimilars_2024-04-26.pdf.
17. Pfizer Europe. Retacrit Injektionslösung in Fertigspritze. 2007.
18. Janssen-Cilag. ERYPO FS 1000 I.E./0,5 ml / 2000 I.E./0,5 ml / 3000 I.E./0,3 ml / 4000 I.E./0,4 ml / 10 000 I.E./ml / 40 000 I.E./ml. 1994.
19. Novartis Europharm. EXJADE Filmtabletten. 2006.
20. Novartis Pharma. Desferal. 2003.
21. Statistisches Bundesamt. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse) [online]. 2021 [Zugriff: 07.03.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.

22. Baxter Deutschland. Baxter INFusor; Die Elastomerpumpe [online]. 2022 [Zugriff: 05.04.2024]. URL: <https://ecatalog.baxter.com/ecatalog/loadResource.blob?bid=20002949>.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.

24. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.