

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.